

Année 1967

THÈSE

pour le

N° 592

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Yves NOURY

né le 9 juillet 1937 à Valence (Drôme)

Interne des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue publiquement le :

LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE



Président : Monsieur Robert DEGOS, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549028_0012

Année 1967

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Yves NOURY

né le 9 juillet 1937 à Valence (Drôme)

Interne des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue publiquement le :

LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE



Président : Monsieur Robert DEGOS, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.),
 BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.),
 DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de),
 LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.),
 MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT,
 PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.)
 STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN..... Georges BROUET
 1er ASSESSEUR..... } Daniel BARGETON
 2e ASSESSEUR..... } Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
"	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie.....	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.-F.)
"	POLONOVSKI (J.)
"	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports..	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
"	DOGNON (A.)
"	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS H.
"	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	N...
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE Cl.
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)

Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	MAURICE (P.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.-R.)
"	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale....	N...
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie.....	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie.....	BARBIER (P.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale.....	LOEPER (J.)
Physiologie.....	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique.....	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
	(Beaujon.....
	("
Cliniques chirurgicales..	(Cochin.....
	(Hôtel Dieu.....
	(Saint-Antoine.....
	(Salpêtrière.....
	(Tenon.....
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
" " " (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
" " " (Foch).....	PADOVANI (P.)
" " " (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et Orthopédique	
(Enfants-Malades)....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)..	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)

Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des Maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
{ Bicêtre.....	DEPARIS (M.)
{ Broussais.....	MILLIEZ (P.)
{ Cochin.....	N...
Cliniques médicales.....	Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)
{ Pitié.....	DREYFUS (G.)
{ Saint-Antoine.....	COMTE (M.)
{ Saint-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
{ Saint-Antoine.....	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat).....	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales.....	{ Baudelocque..... LACOMME (M.)
{ Saint-Antoine.....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
" " (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau).....	MOZZICOMACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent Paul).....	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière).....	SEZE (S. de)
Clinique de Stomatologie (Salpêtrière).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal).....	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré).....	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
" " (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin).....	DOMART (A.)
" " (Lariboisière).....	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié).....	RANBERT (P.)
" " (Rothschild).....	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais).....	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.))
Hydrologie et climatologie.....	(BOUSSER (J.))
Maladies infectieuses.....	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.))
	(BOUR (H.))
	(CAROLI (J.))
	(DREYFUS (B.))
	(GROSSIORD (A.))
Médecine.....	(LAMBLING (A.))
	(LAUNAY (Cl.))
	(PAYET (M.))
	(PERRAULT (M.))
	(SIGUIER (F.))
	(WORMS (R.))
Néphrologie.....	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie.....	LE BEAU (J.)
NEurologie.....	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie.....	MADURO (R.)
Pédiatrie.....	(POLONOVSKI (Cl.))
	(ROYER (P.))
Pneumo-Phtisiologie.....	(KREIS (B.))
Rhumatologie.....	(MEYER (A.))
	DELB. RRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	Christol (D.)
	(CARTIER (P.))
Biochimie médicale.....	(GONNARD (P.))
	(NORDMANN (J.))
Biologie médicale.....	HARTMANN (L.)
Chirurgie.....	CEBONNET (G.)
Hématologie	EILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.))
Physique médicale.....	(GREMY (F.))
Physiologie.....	GIRARD (Fr.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.)
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.)
	(Prs s. ch.)

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique.....	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la FACULTE..... M. LENA (J.)
 Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque
 Conservateur du Musée de l'Histoire de la ;
 Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateurs..... (Mlles DUMAITRE (P., LAURENT (H.)
 (LE NOIR (G.)
 Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
 (Mlles DUROZOY (M.-F.) ROBERGE (D.)
 (Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté
 que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées,
 doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A Gabrielle et à Emmanuelle

Avec tout mon amour.

A ma Mère et à mon Père

A mes Grand-Mères

Avec toute ma tendresse

A ma Belle-Mère, Madame le Docteur Huguette DELHOMME-DUFERRAT

A mon Beau-Père, Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT

Avec toute mon affection

A ma Sœur et à mes Frères

A mes Amis

A Monsieur le Professeur Robert DEGOS

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et Syphilitiques de la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse

Il en a suivi avec bienveillance l'élaboration

Il m'a guidé patiemment dans sa rédaction

Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.
Pour la chance qu'il me donne en m'offrant de terminer mon Internat dans
son Service.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma très vive reconnaissance
et de mon très profond attachement.

A Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT

Professeur de Clinique Dermatologique de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

pour son enthousiasme qui a orienté ma vocation
pour les bénéfices que j'ai tirés d'un enseignement continuellement prodigué

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon admiration et de
ma sincère affection.

A Monsieur le Docteur Pierre De GRACIANSKY
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Pour la clarté et la précision d'un enseignement, qui ont facilité
mon apprentissage dermatologique

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma gratitude et de
mon profond attachement.

A Monsieur le Docteur Jean HEWITT
Médecin de l'Hôpital BROCA

Pour le plaisir que j'éprouve à suivre actuellement son enseignement

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de
mon fidèle dévouement.

A Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique de la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur Louis AUQUIER

Médecin des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

En remerciement de l'accueil qu'ils ont su me réserver et de l'enseignement
qu'ils m'ont dispensé dans leurs services

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur BARCAT, chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur THOYER-ROZAT, gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

Monsieur le Docteur GALMICHE, Médecin de l'Hôpital de Neuilly

Monsieur le Docteur MATHIVAT

Monsieur le Professeur DECOURT

Monsieur le Professeur RAMBERT

A Monsieur le Professeur LAUGIER

Doyen de la Faculté de Médecine de Besançon

A Monsieur le Professeur WINKLER (Berlin)

qui ont eu la bonté de me confier leurs malades pour ma thèse.

A Monsieur le Docteur Laurent GOLE
A Monsieur le Docteur Charles GRUPPER
A Monsieur le Docteur Robert PRINGUET

Avec mes remerciements pour leur enseignement

A Madame SAINT
A Monsieur BRUN

Pour leur collaboration amicale et si efficace

PLAN

	Pages
I - <u>INTRODUCTION</u>	1
II - <u>HISTORIQUE</u>	3
III - <u>OBSERVATIONS</u>	8
IV - <u>ETUDE ANALYTIQUE DES SIGNES TROUVES DANS LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE</u>	28
1) Sexe	30
2) Race	30
3) Age	31
4) Les lésions cutanées	32
5) Manifestations extra-cutanées	46
- anomalies maxillo-dentaires	46
- malformations du squelette	51
- anomalies du système nerveux central	57
- anomalies oculaires	64
- anomalies de la sphère génitale	66
- troubles endocriniens	68
- manifestations diverses	70
V - <u>ETUDE GENETIQUE DE LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE</u>	72
VI - <u>ETUDE HISTOLOGIQUE DU NAEVUS BASO-CELLULAIRE</u>	81
VII - <u>RAPPORTS DE LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE AVEC D'AUTRES SYNDROMES HEREDITAIRES</u>	82
VIII - <u>DIAGNOSTIC</u>	94
IX - <u>INTERPRETATION NOSOLOGIQUE DES NAEVI BASO-CELLULAIRES</u>	99
X - <u>TRAITEMENT</u>	100
XI - <u>CONCLUSIONS</u>	104

INTRODUCTION

La naevomatose baso-cellulaire, longtemps intégrée et confondue avec les tumeurs d'origine annexielle, n'a trouvé son individualité qu'assez récemment. Considérée comme une prolifération épidermique d'origine dysembryoplasique, expliquant ainsi son intégration au cadre des naevi, la naevomatose baso-cellulaire est constituée :

- d'une part, d'un élément constant et caractéristique : les tumeurs cutanées congénitales multiples du visage et du tronc, pouvant évoluer en épithéliomas baso-cellulaires,
- d'autre part, d'un certain nombre d'anomalies osseuses, nerveuses, oculaires, endocriniennes, retrouvées dans des proportions très variables et qui font de la naevomatose un syndrome aux contours encore incomplètement définis.

La fréquence de l'affection paraît faible, bien que les cas rapportés se multiplient au fur et à mesure que celle-ci est mieux connue.

Grâce à nos sept cas personnels et à 125 cas retrouvés dans la Littérature mondiale, nous espérons apporter une contribution à la solution des nombreux problèmes posés par cette nouvelle entité :

- celui de son autonomie, entre les trichoépithéliomes, les cylindromes et les épithéliomas baso-cellulaires multiples.
- celui de ses limites, auxquelles certains donnent une extension peut-être trop grande.
- celui de son mode de transmission héréditaire.

- celui de ses rapports avec d'autres syndromes héréditaires
 - celui d'une signature histologique caractéristique
 - celui de son pronostic et par conséquent de son traitement.
-

HISTORIQUE

C'est à NOMLAND, en 1932, que l'on doit la première description de la naevomatose baso-cellulaire comme une entité clinique autonome. Cet auteur donne une description clinique et histologique déjà très précise des lésions cutanées et propose pour ce nouveau tableau dermatologique la dénomination "basal cell nevi" (160).

Quelques rares cas, limités aux lésions cutanées, sont rapportés dans les vingt années qui suivent : le cas de NISBET en 1943 (159), celui de PAUTRIER en 1947 (165) sous la dénomination "d'épithéliomas naeviques multiples de la face et du tronc" et que cet auteur aura le privilège de suivre pendant douze ans (166, 167, 168).

Un pas de plus est franchi dans la connaissance de ce syndrome, en 1951, par BINKLEY et JOHNSON (30). Ces auteurs, bien que définissant les tumeurs cutanées de leur malade comme des trichoépithéliomes multiples, ont le mérite de signaler les premiers l'association :

- 1) à des anomalies osseuses (kystes multiples des maxillaires, malformations costales) ;
- 2) à des troubles du système nerveux central (débilité mentale, agénésie partielle du corps calleux) ;
- 3) à des troubles de la sphère génitale (fibrome ovarien).

De plus, BINKLEY et JOHNSON suggèrent le caractère héréditaire de la naevomatose basocellulaire (un des fils de leur malade, âgé de 6 ans, est porteur de naevi baso-cellulaires multiples) et envisagent les rapports possibles du cas qu'ils décrivent avec les phacomatoses.

En 1952, WADDINGTON (208) décrit un nouveau cas, de même que CARNEY (47) dont l'observation est particulière par la topographie unilatérale et linéaire qu'adoptent les naevi-basocellulaires.

CALNAN, en 1953, signale le premier, à propos de deux cas, l'association aux naevi baso-cellulaires d'une dyskératose palmo-plantaire qu'il rapproche de la porokératose de Mantoux (43). La même année, GROSS (111) retrouve chez un garçon de 9 ans des anomalies maxillaires et costales associées à des tumeurs multiples du visage et du tronc, considérées comme des trichoépithéliomes par analogie avec le cas de BINKLEY et JOHNSON.

Il fallut attendre 1959 pour avoir le premier travail d'ensemble sur ce syndrome par HOWELL et CARO (118). A propos de 4 cas, ces auteurs précisent bien la clinique des naevi baso-cellulaires et les troubles associés qui peuvent s'y rencontrer avec une fréquence variable. Par contre, l'aspect histologique des naevi-basocellulaires leur semble indissociable de celui de l'épithélioma baso-cellulaire. Enfin, ils attirent déjà l'attention sur les difficultés thérapeutiques que posent, par leur multiplicité, leur croissance, leur transformation maligne, les naevi baso-cellulaires.

A partir de ce moment, les travaux se multiplièrent, non seulement dans les pays de langue anglaise, mais aussi en Europe.

Aux Etats-Unis, trois équipes apportent leur contribution à une meilleure connaissance de la naevomatose baso-cellulaire :

Ainsi GORLIN et ses collaborateurs, dès 1960, affirment nettement, à partir de deux cas, l'authenticité de ce nouveau syndrome associant naevi baso-cellulaires, kystes maxillaires et côtes bifides (103). Ce même auteur, dans ses travaux ultérieurs de 1963 à 1965, répertorie les multiples troubles qui pourraient se rencontrer dans ce syndrome (105), s'efforce à repérer l'anomalie chromosomique (221) responsable de l'hérédité dominante souvent mise en évidence (106). En raison de l'importance des travaux de cet auteurs, certains, en particulier dans la littérature anglo-saxonne (195), dénomment la naevomatose baso-cellulaire, syndrome de GORLIN, alors que lui-même lui donne très judicieusement le nom de "basal cell nevus syndrome" (104).

D'un autre côté, HOWELL poursuit ses travaux : avec ANDERSON et Mc CLENDON, il établit, par l'étude génétique très complète de six familles, l'hérédité dominante autosomique avec forte pénétrance de la naevomatose baso-cellulaire (10). Avec ZACKHEIM, il contribue à une meilleure connaissance histologique des lésions cutanées de la naevomatose (223).

Enfin, CLENDENNING ajoute deux données importantes à ce syndrome :
- d'une part, en 1963, avec BLOCK, il démontre l'insensibilité du tubule rénale à la parathormone, chez deux malades porteurs de naevomatose baso-cellulaire et envisage les rapports possibles avec le pseudohypoparathyroïdisme (32). Un an plus tard, à l'occasion d'une revue générale sur la naevomatose baso-cellulaire, il adjoint quatre nouveaux cas à ses deux premiers, dont trois présentent aussi un test d'Ellsworth-Howard négatif (57).
- d'autre part, avec HERDT et BLOCK, il signale la fréquence des fibromes ovariens chez les femmes atteintes de naevomatose baso-cellulaire et la possibilité de kystes méésentériques, qui, même isolés, restent des tumeurs très rares (58).

En même temps que ces grands travaux cliniques d'ensemble, un nombre de plus en plus important de cas est rapporté au fur et à mesure que la maladie est mieux connue : SCHAMBERG (183), OLIVER (161), GRAYWOOD et HAMBRICK (109), REBELLO et SAVATARD (179), ABRAHAMS (1), Mc KELVEY et coll. (143) présentent des naevomatoses baso-cellulaires dans diverses Sociétés américaines, alors que certaines observations antérieures sont formellement assimilées à l'affection, telles celle de STRAITH qui dès 1939 signalait l'association à des kystes maxillaires (193), celle de RODIN, préalablement considérée comme une neurofibromatose (180), celle de BOYER et MARTIN en 1958, particulière par la présence d'un syndrome de Marfan (35), celle de THOMA en 1959, décrite sous le nom de "Polycystoma" (198).

Déjà bien connue des dermatologistes et des stomatologistes, la naevomatose baso-cellulaire, depuis 1964, est révélée au x médecins généralistes par les publications de MADDOX et coll. (138), et de JONES et coll. (123) et aux radiologistes par l'étude très soigneuse de POLLARD et NEW (175), qui ont cependant la facheuse idée d'affubler d'une nouvelle étiquette la maladie (hereditary cutaneo-mandibulaire polyoncosis).

En Australie, en 1960, WARD décrit une dyskératose palmo-plantaire associée aux naevi baso-cellulaires, qu'il distingue formellement de la porokératose de Mantoux et qu'il considère comme une nouvelle entité pathologique (209).

De très nombreuses observations ont été rapportées ces dernières années dans la littérature européenne, confirmant la fréquence relative de cette affection : WORINGER et RENARD (220), WADDINGTON (208), TEMIME, TRAMIER, et STAHL (196), THIES, DORN, et WEISE (197), HERMANS, GROSFELD et WALKL (114), JABLONSKA (121), DAVIDSON (67)(68), CLARKSON et WILSON (56), DEGOS, CIVATTE et TOURAINE (73), VILANOVA et RUEDA (207), RASMUSSEN (178), HERZBERG et WISKEMAN (115), BOSSI (34), LAUGIER, OPPERMAN et PAGEANT (130), HERMANS, GROSFELD et SPAAS (113), DEGOS, CIVATTE et Mme LABROUSSE (74), LE COULANT (225) (226).

Parmi ces travaux, certains retiennent particulièrement l'attention par les éléments nouveaux cliniques et histologiques qu'ils apportent :

- Ainsi, HERZBERG et WISKEMAN (115) décrivent le 1er cas de médulloblastome associé à la naevomatose baso-cellulaire. Ce fait devait être confirmé par de nouvelles observations, décrivant cette association : HERMANS et coll. (113), deux cas rapportés par GORLIN (105), MOYNAHAN (151).

- RASMUSSEN (178), retrouvant 11 cas de naevomatose baso-cellulaire sur 40 personnes examinées dans quatre familles, confirme l'hérédité dominante autosomique à expression variable, à laquelle avaient conclu ANDERSON et ses coll. (10).

* HERMANS et ses coll. (113) (114), devant l'association aux tumeurs cutanées d'anomalies squelettiques, de lésions organiques cérébrales, de dysgénésies oculaires, suggèrent que la naevomatose baso-cellulaire mérite d'être considérée comme la 5ème phacomatose. HERZBERG (115), MUSGER (154)(155) se rallient à ce point de vue.

- THIES, DORN, WEISE (197), JABLONSKA (121), WORINGER (219) qui appellent la maladie "naevobasalioma" insistent sur les liens que l'histogénèse du naevus baso-cellulaire semble posséder avec l'embryogénèse pileuse.

- Enfin, VILANOVA et RUEDA (207) se penchent sur l'histologie du naevus baso-cellulaire, dont la structure est celle d'un épithélioma baso-cellulaire, mais qui serait particulier par les modifications péritumorales du tissu conjonctif, fait qui avait déjà été noté par PAUTRIER (165).

C'est sciemment que nous ne citons pas un certain nombre d'observations de la Littérature, qui, à posteriori, ont été reconnues par certains auteurs comme des naevomatoses baso-cellulaires. Leur identification à la maladie sera discutée ultérieurement, en fonction des analogies qu'elles présenteront avec la description que nous donnerons de celle-ci.

A l'heure actuelle, alors que près de 150 observations de naevomatose baso-cellulaire sont rapportées, l'intérêt qu'on lui porte est grandissant, comme le prouve :

- d'une part, le Colloque du National Institutes of Health, en février 1966, qui s'est particulièrement préoccupé des limites cliniques du syndrome et des rapports qui pourraient exister avec d'autres syndromes héréditaires en dominance (156)

- d'autre part, les chercheurs histologiques où deux écoles différentes se font jour : certains ne trouvent aucune différence histologique entre un épithélioma baso-cellulaire et un naevus baso-cellulaire (223, 227), alors que d'autres donnent à ce dernier des traits histologiques très personnels, en raison de l'activité mitotique minime et de la capsule fibreuse péri-tumorale (114) (131) (73) (74).

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

L...P..., fillette cambodgienne de 7 ans, a consulté Monsieur le Professeur DEGOS pour une éruption siégeant de façon permanente sur le visage, apparue à l'âge de 4 ans.

L'éruption a débuté sur la joue gauche par des élevures papuleuses, qui par poussées successives ont gagné le nez, la joue droite, le menton. Depuis l'âge de 5 ans, les lésions semblent stables. Par ailleurs, il n'y a jamais eu le moindre trouble subjectif : pas de prurit, pas de douleur. Le diagnostic, posé antérieurement par plusieurs médecins soviétiques et français, était celui de verrues planes.

A l'examen, on constate une éruption constituée par une centaine d'éléments d'aspect très stéréotypé, localisés strictement au visage et surtout groupés dans la région centro-faciale. Ce sont des petits nodules hémisphériques globuleux, de 1 à 4 mm de diamètre, de la couleur de la peau normale (ici, peau jaune asiatique), très légèrement translucides, à surface lisse, de consistance ferme, à limites bien nettes, indolores à la pression, ne révélant aucun infiltrat à la vitro-pression. Ces tumeurs rappellent le molluscum contagiosum par leur taille, par leur teinte un peu diaphane, par une tendance à la dépression centrale pour quelques unes d'entre elles. Outre le diagnostic déjà posé et vite éliminé de verrues planes, furent envisagés ceux de trichoépithéliomes et d'adénomes sébacés type Bolger-Menetrier qui semblent d'ailleurs ne constituer qu'une même variété de naevi.

L'examen de l'enfant et des parents a précisé l'absence de troubles somatiques et psychiques, de dystrophies, de facteurs génétiques apparents.

La structure histologique d'une de ces petites tumeurs est celle d'une prolifération épithéliale, située dans le derme moyen, à quelque distance de la basale épidermique. Cette prolifération forme des amas bien limités, denses et homogènes, de cellules fortement colorées de type basal. L'aspect est celui d'un épithélioma baso-cellulaire, dont la localisation profonde, sans connexion avec la basale épidermique, pourrait faire envisager une origine annexielle. Cette structure histologique diffère de celle du trichoépithéliome par l'absence de kystes cornés entourés d'une mince coque épithéliale, et par le volume des masses

cellulaires. Il existe quelques petites plages de début de différenciation cornée mais celles-ci ne dépassent pas ce que l'on voit dans certains épithéliomas basocellulaires. La présence de petites cavités pseudo-kystiques creusées à l'intérieur des amas épithéliaux pouvait suggérer un rapprochement morphologique avec le cylindrome, mais la coloration de Hotchkiss-Mac-Manus ne montre qu'une vitrée extrêmement mince, et met, par contre, en évidence de fines gouttelettes P.A.S. positif intra et extracellulaires qui paraissent bien différentes des corps oviformes du cylindrome. Autour des masses tumorales, le tissu conjonctif est un peu tassé sans former cependant une véritable capsule. Le stroma en est assez fibreux orienté comme dans certains épithéliomas annexiels.

Au total :

- chez une fillette de 7 ans
- apparition à l'âge de 4 ans de petites tumeurs de topographie centro-faciale
- dont la structure histologique est celle d'un épithélioma baso-cellulaire
- absence d'histoire familiale
- pas de dystrophie morphologique clinique, mais les examens radiologiques n'ont pu être réalisés.

OBSERVATION N° 2

C... Elisabeth, jeune femme âgée de 31 ans, vient consulter Monsieur le Professeur DEGOS pour une efflorescence de petites lésions siégeant sur le visage, et dont l'apparition, vers l'âge de 14 ans, a coïncidé avec la puberté. Ces lésions ont augmenté progressivement en nombre et en volume jusque vers l'âge de 26 ans. Ainsi ont été atteints symétriquement, d'abord les sillons naso-géniens, puis les paupières supérieures, les régions sus et prétragienne et plus récemment le menton. Toutes les lésions que porte cette jeune femme ont été curetées il y a 5 ans. Un an après, elles commencèrent à récidiver pour aboutir à un tableau clinique identique à celui qui avait précédé le traitement.

L'examen clinique retrouve, au niveau des sillons nasogéniens, des paupières supérieures et des régions situées en avant et au dessus du tragus, des nodules perlés à surface lisse, de consistance ferme, légèrement translucides. Ces nodules, disposés de façon grossièrement symétrique, d'aspect monomorphe, se groupent volontiers en placards, dont la coloration est celle de la peau voisine. Certains de ces éléments sont ombiliqués. Il n'y a jamais eu d'ulcération d'un élément.

Le reste de l'examen clinique montre la présence d'une tache pigmentée latéro-cervicale gauche, un prognathisme mandibulaire discret, l'absence d'anomalies neurologiques ou psychiques.

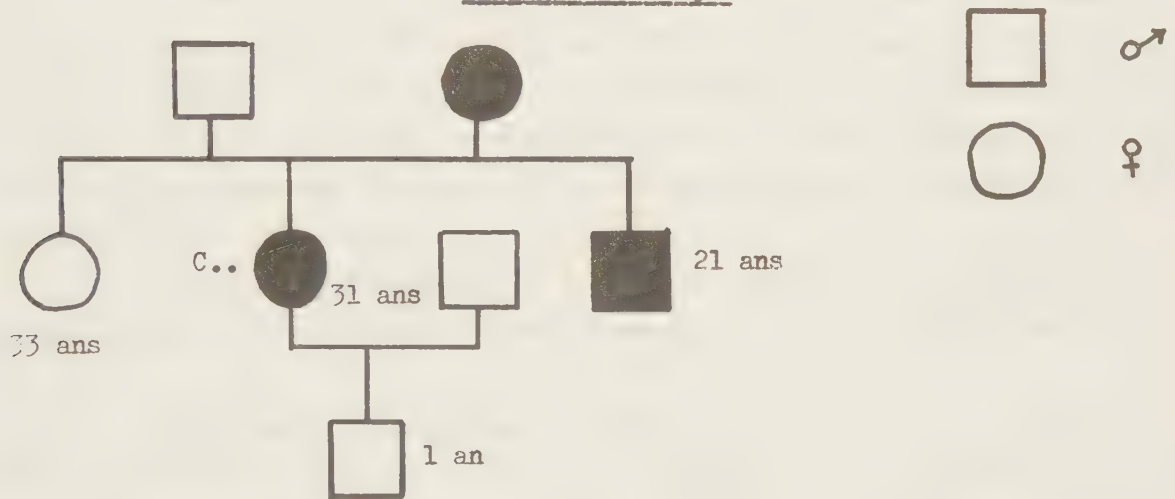
Les examens radiologiques du massif facial et du thorax n'ont pu être réalisés.

L'histoire familiale est intéressante, car la mère a des nodules identiques dans la région centro-faciale, le frère est porteur de lésions semblables depuis l'âge de 21 ans. Le reste de la famille, une soeur âgée de 33 ans, le fils de la malade âgé d'un an, les oncles, les tantes, les cousins germains sont indemnes.

L'examen histologique pratiqué sur une lésion nodulaire prétragienne montre une image très évocatrice de naevus baso-cellulaire : en effet, dans le

derme moyen et profond, donc nettement à distance de l'épiderme qui est intact, on peut voir, d'une part des amas épithéliaux basophiles avec remaniement du stroma, de type cylindrome, d'autre part, des lobules de type basal, au centre desquels on trouve de petites formations cornées évoquant un épithélioma baso-cellulaire kératinisant. Plusieurs d'entre eux sont entourés d'une prolifération fibroblastique qui tranche nettement par sa richesse cellulaire sur le derme normal.

Arbre généalogique



Au total,

- chez une femme de 31 ans
- apparition à l'âge de 14 ans de petites tumeurs de localisation faciale, récidivantes malgré le traitement
- dont la structure histologique est celle d'un épithélioma baso-cellulaire, particulier par la prolifération fibroblastique péri-tumorale
- avec hérédité familiale de type dominant, avec forte pénétration.

OBSERVATION N° 3

Monsieur R... Roger, 41 ans, vient consulter en 1957 le Dr CARTEAUD pour deux types de dermatoses :

1° des petites tumeurs de la région centro-faciale, existant depuis une dizaine d'années, et dont l'augmentation récente de certaines d'entre elles avait inquiété le malade. L'aspect de ces tumeurs était très monomorphe : petits nodules perlés, fermes, à surface lisse parfois parsemée de télangiectasies, isolés ou se regroupant en petits placards dont la bordure perlée ne pouvait faire envisager d'autres diagnostics que celui d'épithélioma baso-cellulaire. Les plus importants de ces épithéliomas baso-cellulaires siégeaient près de l'angle interne de l'oeil droit, sur l'arête nasale, dans la partie interne de la région sous-palpébrale gauche. Un peu en dehors de ce troisième épithélioma, il existait un petit nodule déjà ulcéré.

Ce malade ne présentait aucun facteur favorisant d'épithéliomatose multiple, en particulier, pas d'arsenicisme et d'exposition solaire importante.

2° une porokératose palmo-plantaire, apparue après la puberté, dont le siège est un peu particulier : alors qu'aux pieds, ils se cantonnent à la partie postérieure et postéro-interne de la voûte plantaire, les éléments s'étendent sur le dos des mains et les faces latérales des doigts. Au nombre de 200 à 300, ces petites dépressions forment des trous de 1/4 à 1 mm de diamètre, très superficiels. Certains pertuis sont bordés par un épiderme épais formant une couronne plus saillante. L'évolution de ces éléments est très caractéristique : insidieusement survient un petit soulèvement épidermique corné, puis le chapeau corné s'effrite et tombe en découvrant la perte de substance. Alors qu'aux paumes, les poussières s'incrustent dans les ponctuations donnant à celles-ci un fond gris-noirâtre, sur le dos des mains, le fond des dépressions est érythémateux. Enfin, il faut noter, d'une part qu'aucune hyperhydrose n'apparaît au niveau des trous, même après pilocarpine, d'autre part que cette porokératose est sensible aux acides.

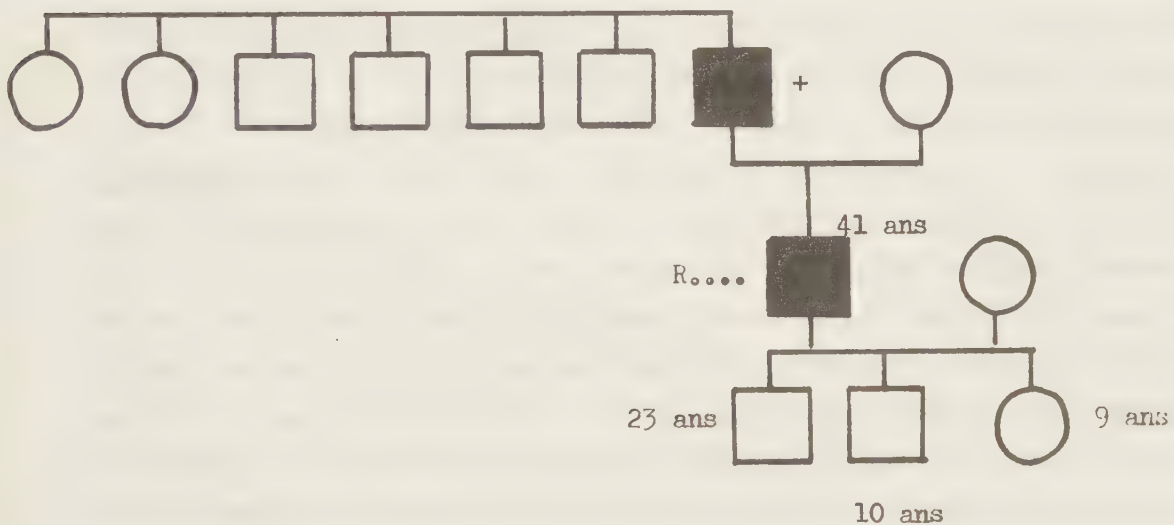
Il s'agit bien d'une porokératose de Mantoux, bien que l'extension sur le dos des mains constitue un élément inhabituel.

Le reste de l'examen clinique note l'absence d'anomalies neurologique ou psychique, l'absence d'autres lésions cutanées, en particulier naeviques, l'existence de dents cariées.

Les antécédents personnels sont peu chargés, à l'exception d'une intervention pour kyste maxillaire à l'âge de 12 ans.

Les antécédents familiaux sont intéressants :

- père atteint de porokératose palmo-plantaire et décédé à 60 ans d'un "cancer" du cuir chevelu.
- mère, 4 oncles et 2 tantes du côté paternel sont indemnes de toute anomalie
- sa femme et ses 3 enfants (2 fils âgés de 23 ans et 10 ans, une fille âgée de 9 ans) sont de même normaux.



L'examen histologique des tumeurs cutanées pratiqué sur trois d'entre elles a montré :

Prélèvement n° 1 : la lésion montre une formation tumorale, siégeant dans le derme superficiel, moyen et profond, soulève l'épiderme en dôme. L'épiderme est plutôt aminci, garde les prolongements interpapillaires et ne semble pas être en contact avec la tumeur sous-jacente. Celle-ci est constituée par une double composante : à la fois épithéliale et conjonctive. Au sein d'un tissu conjonctif dense, riche-ment cellulaire, on trouve de nombreux boyaux épithéliaux arrondis, ovalaires, parfois disposés en fines travées cellulaires qui s'anastomosent en réseaux.

En périphérie de chacun de ces boyaux on découvre une sorte d'assise en palissade dont les cellules sont soit ovalaires, soit même cubiques, et semblent garder une polarité toujours régulières. Le centre de ces boyaux est constitué aussi par de petites cellules cubiques ou ovalaires, très sombres, avec des noyaux réguliers, sans figures de mitoses, ni monstruosité. Elles se disposent en symplasme et parfois on trouve quelques espaces intercellulaires optiquement vides ou remplis d'une substance anhiste éosinophile. Ailleurs, ces lobules, formés par un véritable réseau de travées uni ou bicellulaires, renferment un tissu conjonctif dense, semblable à celui que l'on trouve en périphérie du parenchyme épithélial. Dans un ou deux points, les éléments tumoraux réalisent de véritables ébauches qui imitent grossièrement un bulbe pileux, et qui possèdent parfois une sorte d'ébauche de papilles conjonctives. Le stroma environnant, dense, richement cellulaire, entoure concentriquement ces boyaux et les séparent du tissu conjonctif normal du derme voisin.

Conclusion : il s'agit en somme d'une prolifération mixte, à la fois épithéliale et conjonctive, dont les éléments épithéliaux sont constitués par un symplasme de cellules basophiles régulières. C'est l'image du naevus baso-cellulaire.

Prélèvement n° 2 : cette lésion est nettement différente de la précédente. Au faible grossissement on peut voir une prolifération épithéliale constituée par de très nombreux boyaux, les uns contre les autres, qui semblent prendre naissance en surface du pore dilaté d'un élément pilo-sébacé et qui s'étale vers la profondeur jusque presque à la limite dermo-hypodermique. Ces boyaux sont faits d'un symplasme de cellules basophiles ovalaires plus ou moins régulières et dans certains points on devine plus que l'on voit une assise périphérique en palissade. Les cellules se disposent en symplasme mais en certains points on devine les limites intercellulaires. Ce qui est le plus curieux, c'est le fait que, dans quelques boyaux, on trouve juste au milieu, d'une part, des grains sombres qui rappellent les grains de kérato-hyaline, d'autre part, des grains éosinophiles identiques aux grains de tricho-hyaline. Autour des endroits où apparaissent ces grains de tricho-hyaline les cellules se disposent en tourbillons ou en bulbes d'oignons, ce qui évoque une kératinisation de type pileux. Le tissu conjonctif n'est pas très abondant en périphérie de ces lobules épithéliaux. Ceux-ci sont séparés de ce collagène par des sortes de fentes qui semblent être des artéfacts.

Conclusion : image d'épithélioma baso-cellulaire avec une nette évolution vers la kératinisation.

Prélèvement n° 3 : l'aspect de cette tumeur est nettement différent des précédentes. On trouve dans le derme papillaire une prolifération tumorale faite de boyaux épithéliaux appendus à l'épiderme. Ils sont constitués par des cellulaires ovaires plus sombres et désordonnées que celles qui constituent l'épiderme sus-jacent. Ils sont entourés par une assise en palissade. Les cellules sont désordonnées et l'on trouve un nombre assez considérable de figures de mitoses. Le stroma environnant est occupé par une forte réaction inflammatoire chronique à cellules rondes lymphoplasmocytaires et aussi par un remaniement fibreux.

Conclusion : l'image de cette troisième lésion évoque un épithélioma baso-cellulaire superficiel dans sa variété dite pagétoïde de Darier.

L'histologie de la porokératose est très particulière : il existe une dépression dans la couche cornée qui est par contre épaissie de part et d'autre de celle-ci. Le fond de la dépression est constitué par de la kératose normale et par des lamelles de parakératose avec un stratum lucidum non modifié ou diminué d'épaisseur. La couche de Malpighi sous-jacente présente des altérations qui semblent traduire une kératinisation accélérée : coloration plus basophile, cellules de taille plus petite avec cytoplasme réduit et noyau occupant la presque totalité de la surface, altérations vacuolaires fréquentes. Le derme n'a pas de modification notable. Enfin, il n'existe pas de rapport entre les dépressions et l'appareil sudoral.

Parmi les examens complémentaires, retenons l'élévation du carotène et de la vitamine A dans le sang, la diminution du taux d'acide ascorbique dans le sang.

OBSERVATION N° 4

Monsieur G... André, âgé de 46 ans, est venu consulter le Dr LORTAT-JACOB, dans le Service du Professeur DEGOS, pour des lésions existant depuis l'enfance, et qui depuis un an, augmentent de volume et s'élargissent.

Le malade présente :

1) une dermatose siégeant dans la partie antérieure du creux axillaire gauche.

Les éléments qui constituent cette dermatose ont un aspect naevoïde, tantôt saillants, tantôt à peine surelevés, allant de la taille d'une tête d'épingle à 3 à 4 mm de diamètre. Leur coloration est celle de la peau avoisinante, quoique certains éléments apparaissent plus pigmentés, leur consistance est plus souvent flasquoïde que ferme, leur surface est lisse. Certains rappellent un peu l'aspect du molluscum pendulum.

2) des éléments lenticulaires érythémato-pigmentés, d'aspect lichenoïde, adoptant une topographie zoniforme du mamelon à la face antéro-interne du bras. Cette dermatose est apparue un an plus tôt, s'est lentement étendue pendant six mois, puis a régressé en certains points en laissant une pigmentation résiduelle. Ces éléments, parfois nettement saillants, ont une coloration rouge violacé, une consistance ferme. Ils ne s'accompagnent d'aucun trouble subjectif.

3) des formations kératosiques palmo-plantaires, siégeant aux zones d'appui aux pieds, et sur les éminences thénar et hypothénar et le long du bord radial; aux mains les éléments sont, soit des clous kératosiques peu épais, soit des dépressions peu profondes (1 mm environ) bordées par une couronne épidermique hyperplasique. Le malade n'a remarqué aucun fait particulier dans l'installation de ces éléments : apparus insidieusement, aucun n'a régressé, aucun n'a entraîné de phénomène subjectif désagréable.

Le reste de l'examen clinique est strictement normal : pas de lésions dentaires chroniques, pas de troubles neuro-psychiques.

L'interrogatoire ne retrouve pas d'arsenicisme chronique, d'exposition solaire prolongée, d'antécédents familiaux.

L'examen histologique montre sur les deux prélèvements correspondant à deux tumeurs de la région axillaire :

Prélèvement n° 1 : l'examen porte sur une petite tumeur relativement superficielle constituée par une prolifération épithéliale, située dans le derme papillaire. Au dessous d'un épiderme plutôt aminci, dont la basale a perdu ses prolongements interpapillaires, on trouve quelques boyaux de cellules épithéliales basophiles appendues à cet épiderme. Les cellules sont nettement différentes de celles de l'épiderme normal car beaucoup plus basophiles, plus fusiformes et n'ayant pas la polarité normale que l'on trouve dans l'épiderme. Ces cellules se disposent sous forme d'un symplasme mais il existe en certains endroits des espaces qui les séparent les unes des autres et qui sont optiquement vides. On trouve parfois une sorte de palissade constituée par des cellules très basophiles, assez allongées et en certains points on constate comme des petits bourgeons qui semblent naître de la couche palissadique. On ne voit pas de grandes monstruosité cellulaires mais on trouve quelques figures de mitoses et les noyaux ne sont pas tous identiques et tous réguliers. Cette masse épithéliale qui reste donc cantonnée au derme superficiel est entourée par un tissu conjonctif jenne, dense, relativement peu cellulaire qui ressemble au tissu conjonctif qui entoure les annexes. D'ailleurs, on trouve dans ces endroits quelques grossières mottes de pigment, soit libres, soit à l'intérieur de mélanophages. La lésion, qui a été extirpée en totalité, est entourée par un tissu conjonctif inflammatoire, avec forte congestion vasculaire. On ne voit pas d'annexes pilo-sébacées, ni sudorales qui soient en contact direct avec la tumeur.

Conclusion : il s'agit en somme d'une tumeur épithéliale baso-cellulaire disposée dans le derme superficiel qui rappelle un peu certains épithéliomas baso-cellulaires superficiels (voisin de l'épithélioma pagétoïde de Darier) mais il faut remarquer le manque d'anomalies cellulaires et le monomorphisme relatif cellulaire.

Prélèvement n° 2 : cette tumeur montre un aspect nettement différent de la précédente. Il s'agit d'une formation globuleuse, dont les éléments tumoraux siègent au niveau du derme superficiel et moyen et soulèvent l'épiderme. Cette formation est constituée par de volumineux boyaux épithéliaux qui en certains points prennent naissance ou sont en contact avec l'épiderme qui est aplati par la pression de la tumeur sous-jacente. Les boyaux sont parfois volumineux et sont limités par une sorte d'assise périphérique dont les cellules cylindriques et fusiformes se disposent en palissade. Cette formation épithéliale est constituée par des cellules

basophiles très petites, ovalaires, régulières qui se disposent en symplasme et ne laissant pas d'espaces intercellulaires. Il n'y a pas d'orientation particulière des noyaux. On ne voit pas non plus de figures monstrueuses. Au sein du plus volumineux de ces boyaux, on trouve une cavité en partie optiquement vide, en partie contenant une matière éosinophile anhiste. Il s'agit vraisemblablement d'un pseudokyste par nécrobiose ischémique centro-lobulaire. Ailleurs, les boyaux sont anastomosés en réseaux et dessinent un aspect arborescent.

Au fort grossissement, on peut voir que dans certains boyaux, les plus petits, le centre tumoral contient quelques débirs très éosinophiles qui semblent correspondre à des ébauches de grains de trichohyaline. Le tissu conjonctif entoure tous ces éléments épithéliaux constituant des travées concentriques, très denses, relativement cellulaires, constituant ainsi une véritable tumeur fibroépithéliale. En périphérie de ces éléments conjonctifs denses, on trouve parfois des décollements artefacts. On ne voit pas de connexion entre les éléments tumoraux et les annexes pilo-sébacées et sudorales de la région. L'ensemble de la tumeur reste isolée comme un nodule distinct du conjonctif du derme sous-jacent.

Conclusion : il s'agit d'une prolifération fibro-épithéliale dont les boyaux épithéliaux sont constitués par des cellules petites, ovalaires, très basophiles et disposées en symplasme. Cet aspect évoque un naevus baso-cellulaire dans sa variété en dôme.

OBSERVATION N° 5

Ce malade a été présenté à la Réunion de Toulouse de la Société Française de Dermatologie par MM. P. LAUGIER, A. OPPERMANN et G. PAGEAUT le 27 mars 1965 (130).

Monsieur D... Gaston, né le 24 novembre 1901, nous est adressé pour une hyperidrose plantaire. En l'examinant on découvre une extraordinaire abondance de lésions très diverses, disséminées, atteignant la peau, le tissu cellulaire sous-cutané, les os. Pour la plupart congénitales, elles n'ont jamais inquiété le malade, mais leur accroissement ou leur transformation lui font maintenant accepter et même réclamer le traitement des plus importantes.

Sans antécédents notables, le sujet, de petite taille, d'intelligence et de psychisme normaux, est assez robuste pour avoir pu exercer le dur métier de manoeuvre jusqu'à son hospitalisation. Personne dans sa famille n'est atteint de lésions semblables aux siennes. L'examen révèle des lésions de nature très différente. Une série de lipomes ayant la taille d'une noix, d'une petite mandarine, en particulier au niveau de l'épaule, du pli du coude gauche. Un nombre important de formations kystiques sous-cutanées : kystes sébacés de taille variable sur les membres, le tronc, les organes génitaux, kystes synoviaux au niveau des tendons des doigts, des poignets ; kystes épidermiques et petites tumeurs fibromateuses ; hyperkératose palmo-plantaire, de type Mantoux ; rétraction des aponévroses palmaires (maladie de Dupuytren) ; papillomatose sous-unguéale.

Enfin, sur le visage principalement, une série de tumeurs (nous en avons compté plus de 70), dont la taille va de celle d'une tête d'épingle à celle d'une grosse cerise : distribuées sans ordre, elles siègent sur les ailes du nez, les régions orbitaires, palpébrales, les tempes, le front, les plis rétro-auriculaires et la nuque. On en note une isolée à la face interne du mollet droit. Leur aspect est variable. Les plus petites sont de la coloration de la peau normale, ou rouge rosé, arrondies, bombées, saillantes, bien limitées. Au fur et à mesure que les éléments sont plus volumineux, on note que leur surface, parsemée de télangiectasies, est irrégulière, bosselée ; si les contours sont bien limités, ils sont souvent irréguliers ; enfin les plus importants sont érosifs ou même franchement ulcéreux au centre et s'étalent largement. On a ainsi tous les stades évolutifs de ces lésions qui, datant de l'enfance, ont l'aspect initial d'un naevus cellulaire pour prendre à partir d'un certain stade d'accroissement celui d'un épithélioma basocellulaire.

La coexistence de ces lésions naeviques associées aux lipomes, kystes multiples, à la porokératose palmo-plantaire etc..., nous incite à rechercher chez ce sujet d'autres malformations.

Il n'est pas possible de décrire la denture mal entretenue dont il ne reste qu'une quinzaine de racines.

Les muqueuses sont indemnes : pas de lésions linguale, ni jugale, ni génitale.

L'examen oculaire montre des F.O. scléreux et la présence à droite d'un mélanocytome plan rétinien isolé, ancien.

L'examen radiologique systématique montre d'importantes lésions osseuses, vertébrales, costales, crâniennes.

Au niveau du crâne en particulier on note une calcification de la faux du cerveau ; on note également une image lacunaire d'ostéolyse du maxillaire inférieur, et un kyste mandibulaire. On note des formations ostéophytaires le long des surfaces articulaires des coudes, des poignets, du tarse et également des lésions importantes au niveau de la colonne dorso-lombaire, des lésions lacunaires des côtes et des vertèbres.

L'électro-cardiogramme et l'électro-encéphalogramme montrent des tracés normaux.

Sérologie négative ; tests hépatiques : Gros, 1, 8 cm³, thymol 30° V ; calcémie 88 mg p. 1 000 ; urée 0, 15 p. 1 000 ; sucre 1, 10 p. 1 000 ; l'électrophorèse montre une chute importante des albumines : 37, 5 p. 100 ; une augmentation importante des : ₂ 15 p. 100 ; des ₁ et surtout des ₃, 26, 5 p. 100. En immuno-électrophorèse la ₂ A et la ligne des ₃ sont fortement augmentées. On note enfin une inversion du rapport sérine/globuline : 24/40, soit 0, 60. Lipides 7, 20 p. 1000 ; stéroïdes urinaires, 17 céto : 11, 2 mg/24 heures ; 17 hydroxy., 4, 5 mg/24 heures.

N.F. : 4 900 000 G.R. ; 7 200 G.B. ; poly neutro 40 ; éosino 3 ; mono 6 ; lympho 51.

Métabolisme basal : normal. Toucher rectal : R.A.S. Le transit gastro-intestinal est irrégulier, mais ne permet pas de porter de conclusions.

Anatomie pathologique

Nous avons fait de multiples examens histo-pathologiques des lésions de différents types de ce malade.

a) Lésions tumorales cutanées. Quoique fort différentes par leur aspect macroscopique et histologique, elles rentrent dans le cadre des tumeurs baso-cellulaires allant du simple naevus baso-cellulaire quiescent à l'épithélioma baso-cellulaire avéré, envahissant et destructeur.

Les naevus baso-cellulaires prélevés chez notre malade ont tous présenté un aspect histologique identique, caractéristique de la lésion.

Il s'agit de petites tumeurs, enchassées dans le derme, ovoïdes, à grand axe parallèle au revêtement cutané et ne dépassant pas quelques millimètres de diamètre.

Ces néoformations sont formées de massifs cellulaires de taille variable d'où s'étendent des digitations plus grêles, souvent renflées en massue à leur extrémité, ou anastomosées avec des ramifications voisines.

Un fort grossissement montre que ces boyaux épithéliaux à aspect monomorphe sont formés de cellules de petite taille, de type basal, identiques à celles que l'on retrouve dans l'épithélioma baso-cellulaire, sans aucune maturation avec fréquemment un agencement palissadique en périphérie. Les mitoses restent rares.

L'épiderme recouvrant cette néoformation, légèrement soulevé est très atrophique avec effacement du dessin papillaire normal et ne se trouve que rarement en continuité avec les boyaux du naevus baso-cellulaire sous-jacent.

Dans certaines des travées se retrouve une nette tendance à la différenciation dans le sens épidermoïde.

L'évolution malpighienne résulte de l'apparition dans certaines travées de cellules à cytoplasme plus acidophile tendant à s'agencer en couches concentriques disposées autour d'une petite masse kératinisée.

Exceptionnellement, cette formation apparaîtra comme un petit kyste corné.

On retrouve de même avec une assez grande fréquence une évolution cylindromateuse avec formation de petites boules hyalines, évoquant une différenciation peut-être sudorale.

La charpente conjonctivo-vasculaire du naevus baso-cellulaire mérite une attention particulière. Ce tissu, très abondant est pauvre en cellules fixes et paraît constitué par une substance fondamentale acidophile, sans affinité pour le safran et légèrement teinté par le P.A.S. Le contingent fibrillaire demeure très pauvre et il n'existe pas le moindre infiltrat cellulaire inflammatoire. Ce tissu conjonctivo-vasculaire intra-tumoral paraît nettement adaptatif. Il engaine chaque massif et digitation baso-cellulaire et forme toujours une barrière entre celle-ci et les fibres élastiques refoulées et tassées à la périphérie.

Le tissu interstitiel, en particulier dans les régions superficielles sous-épidermiques est le siège d'ectasies lymphatiques multiples.

On ne retrouve pas d'annexes cutanées normales dans le naevus baso-cellulaire.

Les épithéliomas baso-cellulaires retrouvés chez ce malade présentent leur aspect habituel de tumeurs agressives et envahissantes, contrairement au naevus baso-cellulaire qui est une tumeur quiescente.

Toutes les formes ont pu être retrouvées avec les modalités évolutives habituelles.

Il est intéressant de noter que la grande majorité des épithéliomas baso-cellulaires survenus chez ce malade sont de type nodulaire, enchassés dans le derme et n'atteignant que secondairement l'épiderme qui est en règle générale très atrophique, comparable à celui recouvrant les naevi baso-cellulaires.

Les lobes épithéliaux sont très souvent de type massif, ce qui explique la fréquence de certains accidents évolutifs que nous avons pu noter dans certains des épithéliomas examinés.

Il s'agit en particulier de la nécrose centrale de boyaux néoplasiques réalisant un aspect pseudo-kystique de la tumeur avec matériel homogène, éosinophile où se reconnaissant parfois des silhouettes cellulaires.

Certains des épithéliomas montrent, au contraire, une franche tendance à la différenciation épidermoïde, allant de la simple apparition dans certains lobules, de cellules de taille plus grande à cytoplasme plus abondant et acidophile, à agencement radiaire, jusqu'à des images de kératinisation complète avec apparition de globes cornés siégeant dans de petites cavités creusées en plein tissu néoplasique.

Parfois les cellules néoplasiques limitant ces masses kératinisées montrent un cytoplasme riche en granulations fortement colorables par l'éosine, évoquant alors non plus une simple évolution malpighienne mais une différenciation pilaire de la tumeur.

On note également, mais avec une fréquence moindre, une évolution cylindromateuse, souvent parcellaire dans certaines des tumeurs avec tantôt un aspect pseudo-kystique, non plus par nécrose cellulaire mais par liquéfaction d'îlots conjonctivo-vasculaires enclavés dans certaines travées néoplasiques, tantôt apparition de boules hyalines métachromatiques ou "corps oviformes" dans certains cordons épithéliomateux conférant à la tumeur un aspect en dentelle.

De plus certains de ces cordons peuvent être engainés par un collagène, dense, hyalin.

Très exceptionnellement et seulement dans l'une des tumeurs, les cellules tendent à perdre leur aspect habituel et leur agencement caractéristique pour devenir fusiformes à disposition rubanée, pseudo-sarcomateuse.

Il faut noter l'intégrité fréquente du revêtement épidermique, sa destruction paraissant nettement secondaire, à partir de la tumeur développée dans le derme ainsi que la présence de vestiges naeviques, en particulier de petits kystes cornés distribués au hasard dans la tumeur mais sans relations avec le processus tumoral actuel.

Par ailleurs, deux modes évolutifs un peu particuliers, plus fréquents que dans l'épithélioma baso-cellulaire commun méritent d'être signalés :

- l'un intéresse la forme pseudo-kystique, où l'on assiste assez fréquemment à la disparition parcellaire du tissu néoplasique en bordure de certains lobules avec apparition d'un tissu de granulation riche en cellules géantes de résorption.
- l'autre concerne le stroma en général franchement inflammatoire, à éléments lymphocytaires et plasmocytaires, souvent oedématié avec fréquentes images de métaplasie ostéoïde. Cette métaplasie peut aboutir à de véritables lamelles osseuses bien individualisées.

Dans l'un des épithéliomas baso-cellulaires une telle lamelle d'assez grande taille s'était développée dans le derme superficiel au contact immédiat de l'épiderme atrophique.

b) Lésions non tumorales cutanées

1- kystes épidermiques : un prélèvement provenant de la base du pouce gauche est le siège de deux petites formations kystiques accolées, mesurant respectivement 1 et 3 mm de diamètre, développées dans le derme moyen et profond, à paroi épidermoïde, et bourrées de squames cornées. On peut admettre que ces kystes ont un point de départ glandulaire et ont présenté une métaplasie régressive, malpighienne de leur revêtement (aspect identique dans les autres localisations).

2- Porokératose palmaire : un prélèvement montre les images caractéristiques de la porokératose avec net épaissement de l'épiderme accompagné d'une importante hyperkératose de surface ; le derme sous-jacent est nettement fibreux.

c) Autres lésions non cutanées

Nous laissons de côté les kystes sébacés et synoviaux, pour étudier le prélèvement effectué par curetage au niveau de la lésion osseuse du maxillaire inférieur. Le matériel ramené lors de l'intervention montre quelques faisceaux neuro-fibromateux, ainsi que de petites plages de schwannoglie. Ces aspects permettent de poser le diagnostic de neuro-fibrome.

OBSERVATION N° 6

Cette malade, âgée de 25 ans, est venue consulter le Professeur WINCKLER à Berlin, pour des tumeurs du visage apparues au moment de la puberté à 15 ans.

Lors de l'examen, on constate un semis de petits nodules fermes, translucides, à surface lisse et un peu brillante, de coloration chair, qui descendent des régions sous-orbitaires vers les sillons naso-géniens, pour venir s'épanouir dans les régions sous-narinaires où ils possèdent leur plus grande taille.

L'examen général est parfaitement normal. En particulier, les maxillaires sont intacts.

Par ailleurs, l'enquête familiale est totalement négative : aucun membre de la famille de la malade ne possède ce type de lésion.

L'examen histologique d'une de ces tumeurs montre la prolifération tumorale siége dans le derme sur toute sa hauteur. Elle est constituée par une prolifération que l'on pourrait qualifier de fibroépithéliale. En effet, on trouve de nombreux boyaux de cellules épithéliales, entourés par une assise d'aspect palissadique. Le tissu conjonctif péritumoral adopte une disposition circulaire, et se sépare des boyaux épithéliaux par des fentes et des décollements qui semblent être des artéfacts. Par contre, l'épiderme où seuls les bourgeons interpapillaires de la couche basale ont disparu, paraît très peu altéré.

Les boyaux tumoraux sont constitués par des cellules de type basal, petites, régulières, à noyau ovalaire et très sombre. En certains points, au sein de ces boyaux, on trouve des espaces plus claires remplis d'une matière anhycte. L'assise périphérique dessine une sorte de palissade, mais les cellules qui la composent sont toutes relativement petites. Certains boyaux semblent naître de la gaine épithéliale externe d'un follicule pileux mûr. D'autre part, dans un point de la tumeur, on trouve des bulbes pileux coupés sagginalement, et il est fort difficile de différencier ces éléments pilaires des éléments tumoraux, d'autant plus que certains de ces derniers possèdent quelques grains rouges constitués de trichohyaline. Le stroma conjonctif, qui entoure ces boyaux, est dense, richement cellulaire. En certains points, on trouve des débris de kératine feuilletée et des macrophages, donnant des aspects de cholestéatomes. Les glandes sudoripares

ne participent pas à la lésion, et il n'existe aucune transition entre celle-ci et les glandes.

Au total, on se trouve devant une tumeur fibro-épithéliale, ne correspondant pas à l'aspect habituel de l'épithélioma baso-cellulaire, mais évoquant plus volontiers un naevus baso-cellulaire.

Au total,

- chez une femme de 25 ans
- apparition à l'âge de 15 ans de petites tumeurs centrofaciales, d'aspect stéréotypé
- dont la structure histologique est celle d'un épithélioma baso-cellulaire particulier par la prolifération du conjonctif péritumoral.

OBSERVATION N° 7

Mademoiselle K..., jeune Thaïlandaise de 18 ans, vient consulter le Professeur DEGOS pour une éruption de lésions papulo-nodulaires siégeant sur le visage, et dont le début remonte à la deuxième enfance.

Ces lésions sont blanches, translucides, de la taille d'un grain de mil à une lentille. Certains éléments sont ombiliqués, d'autres sont porteurs de micro-grains de milium avec même par place ébauche d'anneaux, ces derniers éléments siégeant surtout sur les pommettes et les joues. Malgré ces quelques nuances dans l'aspect de l'éruption, celle-ci donne cependant une impression de monomorphisme, qui évoque dès l'inspection le diagnostic.

Les lésions prédominent dans la région centro-faciale, en particulier au niveau de la racine du nez descendant vers l'angle interne des yeux, dans les sillons naso-géniens; mais quelques éléments siègent dans la région temporale gauche.

Aucun de ces éléments n'a pris jusqu'à maintenant une allure extensive ou ulcérate.

Le reste de l'examen ne retrouve aucune autre anomalie cutanée, en particulier pas de porokératose palmo-plantaire.

L'examen neurologique est strictement normal ; le F.O. et l'examen oculaire ne décèlent aucune anomalie. Les radios des maxillaires ne montrent pas de kystes, les côtes sont normales, mais **sur les radios** du rachis on note une cyphose cervicale, et une fusion partielle atloïdo-axoïdienne.

L'interrogatoire n'a pu mettre en évidence aucun antécédent familial.

L'examen histologique d'une des tumeurs du visage montre au niveau du derme moyen une prolifération cellulaire formée de petits boyaux de cellules basophiles. Ces boyaux très bien limités sont formés d'éléments cellulaires sans aucune dystrophie. Ces éléments cellulaires prennent volontiers une disposition un peu palissadique en bordure des lobules. Certains d'entre eux sont centrés par une formation glandulaire. On est surtout frappé par le remaniement du stroma autour de ces éléments. Celui-ci est en effet hyalin avec présence d'assez nombreux éléments fibroblastiques.

Conclusion : l'image est donc typique d'un naevus baso-cellulaire.

Cette malade a été traitée par électrocoagulation des tumeurs, en plusieurs séances.

Au total : naevomatose baso-cellulaire chez une jeune Thaïlandaise de 18 ans, sans antécédents familiaux.

ETUDE ANALYTIQUE DES SIGNES TROUVES AU COURS DE LA
NAEVOMATOSE BASO - CELLULAIRE

Nous avons regroupé dans un tableau 132 observations de naevomatose baso-cellulaire, retrouvées dans la Littérature mondiale. Nous n'avons pas inclus dans ce tableau un certain nombre d'observations, soit parce qu'il nous semble qu'elles ne rentrent pas dans le cadre du syndrome, soit parce que leur étude nous paraît trop fragmentaire ou incomplète. Par ailleurs, un certain nombre de cas, décrits par leurs auteurs sous d'autres dénominations et considérés à posteriori par certains comme des naevomatoses baso-cellulaires, n'ont pas été ajoutés à cette étude, car nous préférons dans la suite de ce travail discuter leur autonomie ou leur intégration à la naevomatose baso-cellulaire.

Comme le montre le tableau détaillé des symptômes, relevés par les différents auteurs, l'exploration des malades s'est faite de façon très inégale :

- soit qu'il s'agisse d'observations anciennes (160)(165)(159)(180) où l'étude des stigmates cutanés de l'affection a été très approfondie, mais les autres signes non recherchés en raison de l'ignorance de leur appartenance à la naevomatose baso-cellulaire

- soit qu'il s'agisse d'observations centrées sur un certain nombre d'anomalies sur lesquelles se sont particulièrement penchées quelques auteurs : anomalies radiologiques (175)(178), anomalies hormonales ou génitales (57)(58)(32), mode héréditaire (10)(106)(178)

- soit que le nombre important des examens, la minutie que certains exigent, l'hospitalisation qu'ils rendent souvent nécessaire aient limité plusieurs auteurs dans leurs investigations, l'acceptation de celles-ci par les malades variant considérablement selon les pays.

C'est pourquoi cette étude, bien que la plus complète parue à ce jour dans la littérature mondiale, appelle certaines réserves quant à l'interprétation rigide des chiffres statistiques qu'elle révèle. Cependant, elle permet une approche suffisamment précise de la naevomatose baso-cellulaire quant à ses caractéristiques cliniques importantes, ses signes accessoires, ses limites.

SEXE DES MALADES

La naevomatose baso-cellulaire semble se partager équitablement entre les deux sexes. MADDOX et coll. (138), VILANOVA et RUEDA (207), ANDERSON et coll. (10) s'accordent sur cette atteinte égale des deux sexes. Ceci concorderait avec la dominance que tous les auteurs donnent comme trait héréditaire caractéristique de la naevomatose baso-cellulaire.

Dans notre étude, nous trouvons une plus grande proportion de malades masculins : 69 cas, soit 55, 2 % des patients. Le nombre plus faible de cas féminins, 56 cas, soit 44, 8 %, s'explique par la présence dans cette étude des 13 cas de MASON, HELWIG et GRAHAM (228) dont 12 sont masculins. Cette énorme prédominance des hommes, dans ce travail, ne tient qu'aux conditions particulières de recrutement qui, dans les hôpitaux militaires, est bien entendu essentiellement masculin.

Si on exclut les malades de MASON et coll., on tombe pratiquement dans une représentation équi-proportionnelle des deux sexes : 57 hommes, 55 femmes.

Ainsi, il nous paraît, comme les auteurs précédemment cités, que la naevomatose baso-cellulaire atteint également les deux sexes.

RACE DES MALADES

La presque totalité des malades est de race blanche. Dans la littérature anglo-saxonne on ne retrouve qu'un cas chez un noir, rapporté par GRAYWOOD et HAMBRICK (109). Le deuxième cas décrit par FINNERUD chez un noir de 55 ans ne rentre pas dans le cadre de la naevomatose baso-cellulaire. Ce faible pourcentage dans la race noire est expliqué par MASON et coll. (228), par le fait que le gène responsable du syndrome n'aurait pas pénétré cette race. Il suffit cependant de rappeler la rareté des épithéliomas baso-cellulaires dans la race noire (1 % des cancers cutanés pour MAC DONALD et BUBENDORF (227), d'après une enquête menée sur 4 150 sujets atteints de cette forme de cancer), pour envisager une analogie de proportion dans la répartition raciale pour les épithéliomas baso-cellulaires et la naevomatose baso-cellulaire.

Dans nos 7 cas personnels, il est curieux de noter que deux sont de race jaune, et constituent les deux seuls cas retrouvés dans la littérature. Dans ces deux observations (Observ. N° 1)(Observ. N° 7), deux faits méritent d'être retenus : les deux jenes filles sont de deux pays voisins (Cambodge et Thaïlande) et ne possèdent aucun antécédent familial. Ces cas isolés posent des problèmes génétiques encore inexpliqués.

C'est le cas aussi des trois observations décrites chez des métis, l'une chez un Portoricain par ABRAHAMS (1), les deux autres chez des Uruguayens par AMORETTI (7).

Au total, la race blanche possède la quasi exclusivité de la maladie, en attendant que des travaux ultérieurs précisent l'importance de l'atteinte des autres races, en particulier la race jaune.

AGE DES MALADES

Sur les 132 cas de la littérature, le début de la maladie est précisé dans 116 cas. Nous avons dressé un tableau résumant ces onnées (Tableau N° 1). Plusieurs conclusions peuvent en être tirées :

1- le début se fait toujours avant 40 ans : les observations rapportant un début après cet âge ne font pas partie de la maladie.

2- 90 % des cas surviennent avant 30 ans : tous les auteurs s'accordent sur cette donnée, et même pour MADDIX et coll. (138), cet âge serait l'âge limite de survenue de la maladie. Il apparaît cependant qu'un certain nombre de cas, 13 au total, dont le début s'est fait entre 30 et 40 ans, rentre dans le cadre de la naevomatose, car, possédant un grand nombre des signes de l'affection, les malades de CLENDENNING et coll. (57) en particulier étant très typiques de cet état de chose.

3- 43. 20 % des cas débutent avant 15 ans : cette précocité du début de la maladie peut être considérée comme un trait caractéristique de la naevomatose baso-cellulaire. En effet, toutes les grandes études statistiques concordent sur l'extrême rareté des proliférations baso-cellulaires multiples avant 15 ans : dans la série de 1374 épithéliomas baso-cellulaires de PACK (162), il n'y a aucun cas au dessous de 15 ans ; SUMMERLY (195) trouve 4 malades ayant des épithéliomas baso-cellulaires depuis l'enfance sur 1904 cas ; MAC DONALD et BUBENDORF (227)

sur 5840 cancers cutanés, retrouvent seulement 2 sujets atteints avant 15 ans d'épithéliomas baso-cellulaires multiples.

4- 12 % des cas débutent avant l'âge de 5 ans : si certaines observations mentionnent seulement que les lésions sont là depuis la naissance d'après les dires du malade (160), seuls deux cas nous paraissent authentiques, concernant tous deux des naevus linéaires : CARNAY (47), KRAUS et VORTEL (129). Il nous paraît plus judicieux de retenir comme début certain entre 0 et 5 ans les observations d'enfants amenés par leurs parents, qui donnent eux la date réelle de début de la maladie. 12 observations rentrent dans cette catégorie : 2 cas (1 an, 2 ans) d'HOWELL et CARO (118), 1 cas (3 ans) d'HERMANS et coll. (113), 1 cas (3 ans) d'HERZBERG et WISKEMANN (115), 1 cas (2 ans) de GORLIN et coll. (106), 1 cas (2 ans) de NISBET (159), 1 cas (2 ans) de RODIN (180), 1 cas (3 ans) de PAUTRIER (165), 1 cas (5 ans) de SCHARNAGEL et PACK (184), 1 cas (5ans) de CLARKSON et WILSON (56), 1 cas (5ans) de BOSSI (34), notre observation n° 1 (4 ans). C'est dans ces cas de début très précoce que l'éruption est très profuse.

5- 34. 50 % des cas, soit approximativement 1/3, débutent à la puberté ou les périodes pré et post-pubertaires. Parmi les 39 observations de ce type, il y a nos observations N° 2, N° 3, N° 6. L'âge pubertaire semble bien être un âge de prédilection pour le "démarrage" de la maladie, pas uniquement par les naevi baso-cellulaires mais aussi par d'autres grands signes de l'affection, tels les kystes maxillaires (10), ou la porokératose palmo-plantaire (Observ. N° 3).

LES LÉSIONS CUTANÉES

Nous les envisagerons en 5 chapitres : les naevi baso-cellulaires, la porokératose palmo-plantaire, les kystes épidermiques, les grains de milium, les fibromes et neurofibromes.

I- Les naevi baso-cellulaires

Constituant la lésion essentielle de la naevomatose baso-cellulaire, en l'absence de laquelle on ne peut porter le diagnostic, les naevi baso-cellulaires sont caractéristiques par leur aspect, leur nombre, leur topographie, leur évolution.

1° Aspect des naevi baso-cellulaires

Dans son cas princeps, NOMLAND (160) décrivait ainsi les naevi baso-cellulaires : "une multitude de petites tumeurs globuleuses, lisses, brunes, de petite taille 1 mm environ. Une vingtaine de ces petites tumeurs avaient un aspect un peu différent : papules translucides de 3 mm de diamètre, de la taille d'une tête d'allumette, translucides, avec ombilication centrale, évoquant le molluscum contagiosum". Il y a peu de choses à reprendre à cette description, que cependant les cas ultérieurs ont complété. Schématiquement, trois aspects peuvent être décrits :

- le plus fréquemment, le naevus baso-cellulaire se présente comme une petite tumeur hémisphérique, à surface lisse, translucide, parfois parsemée de télangiectasies. Sa coloration est très variable, le plus souvent celle de la peau normale, parfois un peu plus rosée, parfois grisâtre (207). Sa consistance est ferme, beaucoup plus dure que ne le laisserait prévoir son aspect, mais la base n'est nullement infiltrée. La pression n'entraîne aucune douleur et la vitropression ne révèle

La taille de la tumeur est très variable, le plus souvent très petite de 1 à 3 mm, parfois plus grande constituant alors une tumeur globuleuse, très proche cliniquement du trichoépithéliome.

Somme toute, cet aspect est très proche pour ne pas dire semblable à celui de la perle de l'épithélioma baso-cellulaire. Les observations N° 1, N° 2, N° 3, N° 6, N° 7 présentent cet aspect.

- souvent aussi, l'aspect évoque le molluscum contagiosum, par la coloration un peu diaphane des papules, leur tendance à l'ombilication centrale. De nombreuses observations soulignent les analogies cliniques entre les deux lésions (160)(118)(113)(73)(74)(130)(207)(183). Nous observons cet aspect dans les observations N° 1, N° 2.

- si nous avons insisté sur la coloration habituellement semblable à celle de la peau normale, un aspect non rare est celui de petits nodules hyperpigmentés. Tantôt, tous les naevi baso-cellulaires ont une coloration brunâtre (1) (160)(196)(184)(178), tantôt seuls quelques éléments épars parmi d'autres sont pigmentés : ANDERSON et coll. constatent chez plus de la moitié de leurs malades

la présence de quelques nodules pigmentés. Nous le notons dans l'observation N° 4.

A côté de ces trois aspects, les plus souvent rencontrés, les naevi baso-cellulaires peuvent revêtir une apparence beaucoup plus trompeuse :

- aspect comédonien (47)(129)
- aspect verruqueux (109)(178)
- aspect de verrues planes (196)
- aspect de verrue séborrhéique (179)
- aspect de molluscum pendulum (113)(75)(183)(Observ. N° 4)

Cependant, quelles que soient les variantes dans l'aspect de l'éruption, l'allure générale de celle-ci permet d'évoquer le diagnostic par sa relative uniformité de taille, de coloration, de consistance (DEGOS).

2° Nombre des naevi baso-cellulaires

La multiplicité des naevi-basocellulaires est un caractère fondamental de la maladie : contrairement à ce qu'avançaient HOWELL et CARO (118), le naevus baso-cellulaire n'est jamais solitaire. Mais le nombre des naevi est extrêmement variable :

- souvent, l'éruption se limite à quinze ou vingt éléments,
- parfois, elle mérite vraiment le nom de profuse : BINKLEY et JOHNSON (30) ont eu la patience de compter plus de 1000 éléments sur leur malade. L'iconographie des malades d'HOWELL et CARO (118), d'HERMANS et coll. (113), d'HERZBERG et WISKEMANN (115), GORLIN et coll. (105) rend bien compte du caractère extrêmement profus revêtu par la naevomatose.

De toute façon, la situation peut toujours se modifier dans le sens de l'aggravation, par l'apparition spontanée ou provoquée par un épisode hormonal de nouveaux éléments.

3° Topographie des naevi baso-cellulaires

La localisation des tumeurs est par ordre décroissant de fréquence : la face, le cou, le tronc, les membres.

Le visage est pratiquement toujours atteint : pourtant dans de rares cas celui-ci est indemne (111)(220). Sur la face, l'atteinte est bilatérale et volontiers symétrique, ce qui n'est pas toujours le cas ailleurs. Les naevi baso-cellulaires siègent avec prédilection dans la région centro-faciale : front, paupières, nez, plis naso-géniens, joues, pourtour labial, menton. Cependant une des particularités des naevi baso-cellulaires est leur extension au reste du visage : les régions temporales (165)(10)(178), la région pré-auriculaire (74)(118)(143)(10)(115), la région rétro-auriculaire (225), le cuir chevelu (105)(109)(113)(178)(165)(34)(207).

Le cou et la nuque sont presque aussi touchés que le visage. L'atteinte des régions normalement protégée de l'action solaire est un fait important, dont certains (195)(228)(117)(57) font même un critère nécessaire à l'établissement du diagnostic de naevi baso-cellulaires. WARD (209) insiste sur ce siège dans les zones non insolées qui constitue pour lui un caractère distinctif important avec l'épithélioma baso-cellulaire dont les lésions se trouvent dans 97, 4 % des cas dans les régions exposées au soleil. Le tronc est donc souvent atteint, soit en totalité ce qui est rare (30)(118)(113)(114)(7)(165)(180)(178), soit partiellement : les épaules sont très souvent touchées, l'éruption partant des faces latérales du cou pour s'épanouir au niveau des épaules et se terminer en avant dans la région sus-mammaire, en arrière dans la région scapulaire ; la région pré-sternale est aussi une zone touchée, comme dans l'observation de SCHARNAGEL et PACK (184), où l'éruption tumorale a débuté en cet endroit pour s'étendre ensuite vers les épaules et le dos. Sur la région thoracique, la disposition de l'éruption donne schématiquement l'impression d'une chappe disposée sur les épaules et descendant en avant et en arrière : les deux cas d'HERMANS et coll. (113) sont très représentatifs de cette image. La région lombaire est parfois atteinte (165)(220) de façon prédominante et beaucoup plus rarement la région sacro-coccygienne comme dans l'observation de Le COULANT (226). L'atteinte d'une grande lèvre est signalée une fois (8). Les membres

peuvent être atteints, mais dans une proportion moindre que la face et le tronc. L'éruption prend alors volontiers des localisations curieuses : creux poplité (180)(165)(56), pli du coude (180), creux axillaire (observ. N° 4)(184). Les extrémités sont beaucoup plus rarement touchées, contrairement à ce qu'affirment HOWELL, ANDERSON, Mc CLENDON (116) : le malade de JABLONSKA (121) présentant des naevi baso-cellulaires situés à la face dorsale des espaces interdigitaux des pieds nous paraît être une exception (121).

Nous avons déjà souligné la bilatéralité des lésions, qui adoptent même souvent une disposition symétrique. Cette règle générale souffre certaines exceptions : ce sont les naevomatoses à disposition linéaire unilatérale :

- CARNEY (47) décrit un homme qui présente sur le côté gauche du thorax des bandes linéaires à disposition radiculaire allant se terminer sur la face interne du bras, une bande linéaire sur la face postérieure de la jambe gauche, une bande linéaire partant de l'occiput pour atteindre la région pré-auriculaire en avant.
- ANDERSON et BEST (8) publient le cas d'une femme atteinte de naevi baso-cellulaires linéaires de la région pré-sternale, de la ligne blanche abdominale, de la face postérieure du membre inférieur droit.
- KRAUS et VORTEL (129) rapportent une observation de naevi baso-cellulaires à disposition radiculaire thoracique.
- AMORETTI (7) publie le cas d'une femme avec naevi-baso-cellulaires se disposant selon une bande partant de la région pubienne, longeant l'arcade crurale avant de se terminer dans le dos.
- RIMBAUD et coll. (229) rapportent l'observation d'une femme porteuse de naevi baso-cellulaires disposés suivant une bande radiculaire partant du 3e orteil et remontant jusqu'au creux poplité.

En définitive, la naevomatose peut certes avoir une topographie ubiquitaire (116), mais certaines localisations lui confèrent une individualité certaine : le visage, rarement épargné, les régions non insolées en particulier, épaules et thorax.

4° Evolution des naevi baso-cellulaires

Elle est très particulière, dominée par le risque de transformation en épithélioma baso-cellulaire, avec une prédilection pour la variété "ulcus rodens." Il faut cependant distinguer nettement deux phases dans l'évolution des naevi baso-cellulaires : pré et post pubertaire.

Avant la puberté, les lésions restent quiescentes (70)(116)(156)(57) et peuvent même s'effacer spontanément. Les cas très rares, qui développent une activité franchement maligne avant la puberté, sont ceux qui ont été traités par radiothérapie. Telsun cas d'HOWELL et coll. (116), le jeune enfant de 5 ans de SCHARNAGEL et PACK (184)

La puberté marque un tournant : ce bouleversement endocrinien est marqué par la naissance de nouveaux éléments et une augmentation de taille des naevi préexistants. A partir de ce moment, le malade rentre dans un cadre évolutif beaucoup plus désespérant.:

- apparition continuelle de nouveaux nodules, parfois attribués à des épisodes hormonaux (58)(103)(106), à un geste thérapeutique chirurgical ou radiothérapique (178)(68), à une biopsie (113). Pour MASON, HELWIG, GRAHAM (228) l'origine multicentrique des naevi baso-cellulaires expliquerait cette éclosion incessante de nouveaux éléments, comme la récidive des éléments enlevés.

- En effet, celle-ci est signalée par presque tous les auteurs. Elle paraît indépendante de la méthode thérapeutique employée. Est-ce de véritables récidives ou l'éclosion de nouveaux éléments, à la suite du traitement ? En fait, le problème a peu d'incidence pratique, car dans les deux cas on se retrouve devant les mêmes difficultés thérapeutiques. Mais l'hypothèse d'ANDERSON et BEST (8) est intéressante : la lère excision servirait de "gachette" pour des zones cliniquement saines, où naîtraient les récidives (un malade d'HOWELL a vu éclore 20 épithéliomas baso-cellulaires dans le mois qui a suivi le traitement).

- la transformation en épithélioma baso-cellulaire. Elle semble inéluctable à l'âge adulte et fait toute la gravité de la naevomatose transformant des sujets atteints d'une petite disgrâce cutanée en véritables mutilés de la face

En effet, une des particularités de ces épithéliomas baso-cellulaires est leur malignité locale très active. La variété ulcus rodens est très fréquemment rencontrée, et déjà en 1959, HOWELL et CARO (118) insistaient sur la gravité du pronostic local à ce stade, les difficultés du traitement, le retentissement psychologique sur les malades : à ce propos, il suffit de rappeler qu'un des malades de GORLIN et coll. (105) a fini par se suicider.

Car ces épithéliomas baso-cellulaires ulcérants et invasifs siègent essentiellement dans des régions stratégiques : paupières, angle interne de l'oeil, lèvres, nez, sillons naso-géniens, front. On conçoit aisément les difficultés posées par le choix de la méthode thérapeutique, la détermination de son champ d'action en sachant que la récurrence est souvent inéluctable. L'explication de certaines photos de malades défigurés (30)(156), des observations où l'on note le sacrifice d'un oeil (118), d'une partie ou de la totalité du nez (105) se déduit clairement des considérations que nous avons évoquées plus haut.

Il est cependant assez frappant que la transformation du naevus baso-cellulaire, tumeur à potentialité maligne, en épithélioma baso-cellulaire à malignité active se fasse essentiellement sur les régions découvertes soumises à l'action des rayons solaires. Seules quelques observations relatent la survenue d'épithéliomas baso-cellulaires invasifs sur les seules zones couvertes (225) (229). Un des cas de MADDOX et coll. (138) est très instructif à cet égard : sa malade présentait à l'âge de 27 ans des naevi baso-cellulaires du visage. Neuf ans plus tard, après s'être abondamment exposée au soleil, elle était atteinte d'une actinodermatose du visage et du tronc, mais seul le visage où siégeaient les naevi baso-cellulaires était le siège d'une épithéliomatose baso-cellulaire multiple et ulcéreuse. C'est pour cela que nous ne partageons pas l'avis d'HOWELL, ANDERSON, Mc CLENDON (116)(117) quand ils nient le rôle de l'exposition actinique dans la survenue de ces épithéliomas baso-cellulaires. Nous pensons au contraire que les rayons lumineux accélèrent cette transformation d'une malignité potentielle en malignité active.

II- La porokératose palmo-plantaire

Au moment où les cas de naevomatose baso-cellulaire se multiplient, ce symptôme semble de plus en plus rencontré.

Elle est signalée, pour la première fois, il y a douze ans, par CALNAN (43) qui rapporte les observations de deux femmes atteintes de naevi baso-cellulaires du visage et de porokératose palmo-plantaire, identique à celle décrite par MANTOUX (140)(141). Mais cet auteur n'établit pas d'analogie entre les deux lésions cutanées. Ce sera l'apport de WARD (209) en 1960, qui émet l'idée que cette association n'est pas fortuite. Les observations suivantes viendront confirmer cette hypothèse, puisque sur nos 132 cas colligés, nous trouvons présente la porokératose palmo-plantaire 21 fois, soit dans 16. 7 % des cas. Ce pourcentage est très important compte tenu, d'une part de la rareté de cette anomalie, d'autre part du fait qu'elle n'a pas toujours été recherchée ou trouvée au moment précis de l'examen, son apparition étant souvent plus tardive que les naevi baso-cellulaires (c'est le cas de la 3ème malade d'HOWELL et CARO vue sans porokératose à l'âge de 10 ans, revue 7 ans plus tard par ZACKHEIM avec une porokératose palmo-plantaire typique). Nous sommes cependant loin du pourcentage donné par HOWELL et coll. (116) : 70 % de leurs malades âgés de plus de 20 ans seraient porteurs de porokératose, ce qui nous semble ne pas être confirmé à la réalité. Cette porokératose palmo-plantaire, notée dans de nombreuses publications (118)(223)(57)(105)(183)(1)(68)(10)(43)(132)(72)(75)(130)(209), est observée dans trois de nos cas (observations N° 3, N° 4, N° 5).

1° Son aspect est celui de la porokératose de Mantoux

Celui-ci décrit une anomalie de la kératinisation siégeant aux paumes, aux plantes, aux faces palmaires des doigts. Les lésions évoluent selon une séquence bien déterminée : apparition de perles épithéliales fermes, translucides, incluses dans l'épaisseur de l'épiderme, qui ponctuent la surface palmo-plantaire; puis, après que ces perles aient plus ou moins confluées en placards kératosiques, il se forme des végétations papillomateuses vite gênantes, qui tombent d'elles-mêmes ou par excoriation, faisant place à des cratères épidermiques à bords à pic, à fonds lisses, couronnées parfois par un épiderme plus saillant qui accentue encore son aspect de cratère lunaire.

Aucun phénomène subjectif n'est observé tout au long de l'évolution qui est en règle indéfinie. Non héréditaire pour MANTOUX, son caractère familial avec hérédité en dominance est affirmé par de nombreux auteurs (BUSCKE-FISCHER).

La plupart des observations est calquée sur la description de MANTOUX. Nos trois observations entrent totalement dans le cadre de cette porokératose, bien que certains petits cratères soient notés sur les faces latérales des doigts et même sur la face dorsale. Mais cette localisation aberrante peut se voir dans la porokératose de Mantoux, comme l'a souligné CHATELLIER (50).

Cependant WARD (209) décrit une porokératose palmo-plantaire, différente selon lui de celle de MANTOUX. Elle est constituée de trois éléments :

- des petits cratères épidermiques à fond érythémateux, indolores, donnant l'aspect d'une paume criblée de coups d'épingle,
- des télangiectasies ponctuées
- des plages aux contours mal limités, de couleur jambonnée disparaissant à la vitro-pression, paraissant atrophiques à la palpation.

Depuis sa description princeps, WARD a retrouvé quatre nouvelles reprises de ces lésions, qui à vrai dire ne nous paraissent guère différentes de celles de la porokératose de Mantoux. Dans notre observation N° 4, la porokératose s'accompagne aussi de télangiectasies ponctuées. Dans l'observation N° 3, les cratères épidermiques prennent des contours étoilés, plutôt qu'arrondis.

2° la structure histologique est très stéréotypée :

C'est une brusque dépression de la couche cornée à limites nettes. DEGOS, CARTEAUD, CIVATTE (72), ZACKHEIM et coll. (223) font les mêmes constatations :

La kératine est normale quoiqu'il existe pour certains des lamelles de parakératose (72). La couche de Malpighi présente certaines altérations qui témoigneraient d'une kératinisation accélérée : cellules de taille plus réduite, avec noyaux très sombres occupant la presque totalité de la surface cellulaire, altérations vacuolaires (72)(209). Cependant, un certain nombre de cellules

ont des noyaux qui paraissent ratatinés, laissant un espace clair péri-nucléaire (223). Ces altérations des cellules malpighiennes s'arrêtent brusquement aux limites de la dépression.

Le derme est pratiquement normal (72), cependant certains auteurs constatent quelques anomalies :

- dilatation des capillaires du derme superficiel (57),
- disparition brusque des fibres élastiques du derme superficiel sous la dépression (223)
- "altérations dégénératives" du derme superficiel (209).

Aucun auteur, en dehors de DAVIDSON (67), n'a trouvé de rapport entre les dépressions et l'appareil sudoral.

3° réflexions sur l'association naevi baso-cellulaires - porokératose palmo-plantaire, type Mantoux

Il paraît étonnant que cette association soit restée ignorée jusqu'à ces dernières années. Pendant longtemps, l'association porokératose palmo-plantaire - épithéliomas baso-cellulaires multiples était attribuée à l'arsenic, souvent à juste titre. WARD, d'ailleurs, insiste sur le fait que le seul diagnostic différentiel est la kératodermie arsenicale, qui est non familiale, sans anomalies osseuses associées, et hyperkératosique (ce dernier argument ne nous paraît pas péremptoire, car nous avons vu que la porokératose de Mantoux passe par un stade hyperkératosique). Nous avons repris les cas de porokératose de Mantoux, observés dans le Service du Pr DEGOS : aucune ne s'accompagne d'épithéliomas baso-cellulaires. Par contre, dans la littérature, nous avons retrouvé deux observations où cette association est mentionnée : POLLITZER (176), en 1905, rapporte le cas d'un homme de 27 ans avec épithéliomatose baso-cellulaire multiple associée à une porokératose palmo-plantaire familiale, et en 1909, DANLOS, FLANDIN, DARIER (65) publient le cas d'un homme de 26 ans avec la même association, mais la porokératose n'était pas ici familiale.

Actuellement, un fait paraît certain : la constatation d'une porokératose de Mantoux doit faire systématiquement rechercher une naevomatose baso-cellulaire, non seulement chez le sujet mais dans tout son entourage familial.

Un autre point intéressant soulevé par cette association est celui de savoir si ces deux affections cutanées relèvent d'un mécanisme pathogénique commun.

L'hypothèse la plus simple et la plus couramment admise est que la porokératose palmo-plantaire est d'origine naevique, dans le sens bien entendu d'une dysplasie cutanée d'origine embryonnaire. C'était l'avis de MANTOUX (141) qui avait d'abord attribué la porokératose à une hyperkératose sudoripare officielle (140), hypothèse pathogénique qui n'a pas été confirmée par la suite.

Une hypothèse séduisante a été émise par VAN SCOTT (156) : les tumeurs baso-cellulaires résulteraient de l'inaptitude des cellules épidermiques à s'engager dans le processus normal de kératinisation : piégées dans la peau, et gardant leur pouvoir de division, les cellules basales n'auraient donc d'autre possibilité que de se diviser et croître sur place. La porokératose palmo-plantaire serait, dans ce cas, l'expression bénigne de cette inaptitude des cellules épidermiques à produire une kératinisation normale (CLENDENNING). Nous ne pensons pas que cette deuxième hypothèse constitue une explication satisfaisante de la porokératose, car celle-ci est plutôt marquée par une exagération de la kératinisation plutôt que l'inverse (50)(70).

III- Les kystes épidermiques - Miliun

Les kystes épidermiques, dont la fréquence en pathologie dermatologique courante n'est plus à souligner, sont des lésions retrouvées de façon très banale dans la naevomatose baso-cellulaire. Ces lésions sont signalées par de nombreux auteurs (178)(197)(193)(130)(138)(175)(57)(10)(195)(43)(30)(6 8) (observ. N° 5). Ces kystes épidermiques n'ont pas de particularité clinique, sauf leur localisation qui se cantonne volontiers aux extrémités des membres, surtout poignet et doigts (222)(178)(183)(228). La structure histologique de ces kystes est celle rencontrée habituellement, telle que l'a décrit LEVER (133) : la paroi du kyste est un véritable épiderme avec, de dedans en dehors, une couche cornée, une couche granuleuse, une couche basale. La cavité du kyste est emplie de kératine disposée en lamelles. Mais ZACKHEIM (223) a constaté à l'examen

histologique d'un kyste épidermique la présence d'un matériel calcique intracavitaire, qui le rapprocherait de l'épithélioma calcifié de Malherbe, comme l'avait déjà suggéré MASON et Coll. (228).

Bien que nous les ayons retrouvé 29 fois sur 132 cas, soit avec le fort pourcentage de 22, 7 % des cas, nous hésiterions à intégrer formellement les kystes épidermiques à la naevomatose baso-cellulaire.

Certes, leur origine dysembryoplasique, par inclusion congénitale dermique du tissu épidermique (70), leur caractère héréditaire dans 70 % des cas (SIEMENS) sont des arguments de valeur pour l'admission dans ce grand cadre polydysplasique qu'est la naevomatose, mais leur fréquence dans ce syndrome se distingue-t-elle nettement par rapport à une population témoin ?

C'est l'expérience pratiquée par ANDERSON, Mc CLENDON, HOWELL (10) qui constatent deux fois plus de kystes épidermiques (10 sur 36 sujets) chez les sujets atteints de naevomatose baso-cellulaire que dans une population témoin (5 sur 37 sujets). Ces auteurs ont cependant la prudence de ne pas prendre parti, rejoints en cela par CLENDENNING et coll. (57), en concluant que les kystes épidermiques représentent un trait héréditaire dont on ne peut dire actuellement s'il est indépendant ou génétiquement lié au syndrome.

Les grains de milium, que seule leur petite taille distingue des kystes épidermiques, ont été signalés aussi très fréquemment (118)(106)(178)(208) (Observ. N° 5). WADDINGTON (208) a particulièrement insisté sur leur importance pour le diagnostic des "épithéliomas baso-cellulaires multiples d'origine naevofide", selon la dénomination de N. PAUL (164) : selon cet auteur, leur coexistence avec des épithéliomas baso-cellulaires multiples serait la preuve de l'origine naevique de ces derniers, ce qui constitue selon nous un argument peu solide. De plus, le cas rapporté par WADDINGTON nous paraît ne pas entrer dans le cadre des naevi baso-cellulaires, et la profusion de grains de milium nous semble plutôt secondaire aux traitements subis par la malade, plutôt que d'origine naevique. Quant à considérer les grains de milium comme un des signes de la naevomatose baso-cellulaire, les réserves prudentes émises pour les kystes épidermiques sont également valables ici.

IV- Fibromes et neurofibromes

Nous les retrouvons 11 fois sur 132 malades, soit dans 8, 6 % des cas. Le pourcentage peut paraître faible, mais l'importance théorique de leur association aux naevi baso-cellulaires apparaîtra lorsqu'on envisagera les rapports de la naevomatose avec les phacomatoses.

Déjà BINKLEY et JOHNSON (30) rapportaient, chez leur malade, morte à 30 ans d'un fibrosarcome de la mandibule, l'existence d'un fibrome (??) du dos du pied droit opéré à l'âge de 14 ans. Depuis, de nombreuses sont les observations qui constatent la présence de fibromes et neurofibromes :

- CLENDENNING, BLOCK, RADDE (57) rapportent le cas d'une femme de 29 ans porteuse de naevi baso-cellulaires multiples (un centaine) associés à des tumeurs sous-cutanées dorsales et des taches pigmentaires, dont deux des trois enfants ont des taches pigmentaires (de plus l'ainé est encéphalopathe).

- A plusieurs reprises, l'imbrication des naevi baso-cellulaires, des fibromes, des neurofibromes, des taches hépatiques a fait évoquer le diagnostic de l'affection la plus fréquente, c'est à dire la neurofibromatose de Recklinghausen : 3 des malades de RASMUSSEN (178) étaient dans ce cas, avant qu'il ne redresse le diagnostic, la deuxième malade de THIES, DORN, WEISE (197) a été opérée avec le diagnostic de neurofibromatose en voie de transformation maligne, RODIN (180), en 1951, date où la naevomatose était pratiquement inconnue, a présenté sa jeune malade de 2 ans comme une neurofibromatose et c'est CARO qui a rétabli le diagnostic exact.

- enfin certains cas associent réellement les deux entités : telle, notre observation N° 5 dont la peau constitue un véritable inventaire de tumeurs cutanées : épithéliomas baso-cellulaires, naevi baso-cellulaires, fibromes, kystes épidermiques, etc..., et chez qui on a la surprise de trouver un neuro-fibrome maxillaire prouvé histologiquement (130)(131).

V- Autres symptômes cutanés

Les lipomes apparaissent plus rares : ils sont notés chez un malade de CLENDENNING et coll. (57), un malade de RASMUSSEN (178).

Les télangiectasies ombiliquées des paumes sont signalées à deux reprises; la première par POLLARD et coll. (175), la deuxième par CORLIN, YUNIS, TUNA (106): nous pensons qu'il s'agit d'une forme frustre de porokératose palmo-plantaire, dans la variété décrite par WARD

MANIFESTATIONS EXTRA-CUTANÉES

Les naevi baso-cellulaires, affection cutanée, se sont transformés en naev omatose baso-cellulaire, syndrome aux multiples manifestations. C'est, en effet, au cours de ces dix dernières années que s'édifiait la construction de la naevomatose baso-cellulaire, à partir des matériaux fournis par différentes publications, essentiellement américaines.

Les signes décrits s'accumulent, et il est temps de faire le tri entre ce qui entre dans le cadre de la naevomatose et ce qui ne relève que d'une coïncidence.

A partir des 132 cas que nous avons étudiés (nous avons écarté des observations douteuses, ou peu approfondies), il est possible d'évaluer la fréquence de ces manifestations extra-cutanées. Nous les avons classés en sept chapitres :

- anomalies maxillo-dentaires
- malformations du squelette
- troubles du système nerveux central
- anomalies oculaires
- anomalies génitales
- troubles endocriniens
- manifestations diverses.

Nous nous excusons du caractère schématique et nécessairement artificiel de cette classification, qui a néanmoins l'avantage de permettre une bonne étude analytique de ces manifestations.

I- ANOMALIES MAXILLO-DENTAIRES

1° Les kystes maxillaires

Ils étaient signalés dès 1939 par STRAITH (193), qui rapportait l'observation d'une famille où le grand-père était atteint d'épithéliomas baso-cellulaires multiples, la mère aussi avec en plus des kystes maxillaires, les deux enfants étant porteurs de kystes maxillaires. Mais il

fallut attendre les publications de BINKLEY et JOHNSON (30), GROSS (111), HOWELL et CARO (118), THOMAS (198) pour que leur recherche en présence de naevi baso-cellulaires devienne systématique.

Leur fréquence paraît très importante : sur nos 132 cas, nous les trouvons 101 fois, soit avec le très fort pourcentage de 78, 3 %. En fait, ce pourcentage peut être considéré comme sous-estimé, car dans 18 cas la recherche de kystes n'a pas été faite; Nous pensons donc qu'ils sont présents dans 90 % des cas, mais nous n'allons pas jusqu'à la position de GORLIN (104)(105) qui les considèrent comme un stigmate constant de la naevomatose : en effet, il existe des cas authentiques de naevomatose baso-cellulaire sans kystes maxillaires, comme notre observation N° 7, deux cas d'ANDERSON et coll. (10). Rappelons qu'HOWELL et coll. (117) ne les trouvent que dans 65 % des cas.

Ces kystes maxillaires présentent des caractères stéréotypés :

- siège : les deux maxillaires, avec cependant une nette prédilection pour la mandibule, en particulier la branche horizontale. L'atteinte peut être uni ou bilatérale.
- nombre : les kystes maxillaires sont habituellement multiples (103)(105) (106) (178)(113). Cependant, un seul kyste maxillaire peut se voir (10) (138)(123)(113)
- date d'apparition : elle se fait souvent plus tôt que les naevi baso-cellulaires. Ce fait a été signalé par ANDERSON et coll. (10) : dans leur série, l'âge moyen de détection des kystes maxillaires est de 13, 3 ans alors qu'il se situe entre 15 et 25 ans pour les naevi baso-cellulaires. GORLIN (105) dit que les kystes maxillaires apparaissent dans la 1ère décade de la vie. Depuis, de nombreux auteurs ont confirmé la précocité d'apparition des kystes maxillaires (138)(123)(175)(178) : citons seulement le 2ème malade d'HERMANS et coll. (113) opéré à 7 ans, le deuxième malade de GORLIN, YUNIS, TUNA (106) opéré à l'âge de 7 ans, deux malades d'HOWELL (10)(118), l'un âgé de 6 ans, l'autre de 10 ans.
- aspect : ils sont détectés par la radiographie. Leur image est celle d'un kyste osseux banal : cavité claire, aux limites nettes. Ils peuvent être uni ou multiloculaires (106)(104)(138)(198). Leur taille est très variable, de quelques millimètres à quelques centimètres (105), tous les intermé-

diaires pouvant se voir chez un même malade (198). Lorsque les kystes atteignent une taille importante, les conséquences mécaniques sont importantes, allant de l'inclusion intrakystique de la dent (138)(106) jusqu'à la fracture du maxillaire (105).

- Evolution : elle est émaillée de trois sortes de complications : deux fréquentes, l'infection, les récidives, la troisième plus rare, la transformation maligne.

- L'infection est une complication très fréquente et constitue même dans de nombreux cas la manifestation révélatrice des kystes maxillaires s'exprimant par une tuméfaction douloureuse, des douleurs spontanées pulsatiles, qui parfois empêchent toute alimentation, de la fièvre, elle conduit sans tarder le malade chez le spécialiste avant que ne s'établisse un drainage spontané intra-buccal. Le curettage du kyste enrayerait facilement cette complication, dont le danger ne vient que de sa répétition continuelle.

Les récidives des kystes maxillaires sont, en effet, quasi-constantes (106)(105)(116)(138)(175). On retrouve, au niveau des maxillaires, le génie reproductif que nous avons constaté pour les naevi baso-cellulaires au niveau de la peau. Toute la vie du malade sera marquée par l'éclosion de nouveaux kystes, dont on conçoit facilement d'une part, les délabrements qu'ils peuvent entraîner et ceci d'autant plus que le sujet est jeune (en pleine expansion dentaire), d'autre part les difficultés thérapeutiques auxquelles se heurtent les interventions itératives. De même que pour les naevi baso-cellulaires, la récidive du kyste maxillaire partirait de microkystes adjacents à la paroi de celui-ci, comme l'ont montré THOMA et BLUMENTHAL (199).

La troisième complication des kystes maxillaires est la transformation maligne. Cette éventualité est rare et regroupe des faits disparates.

La transformation en améloblastome a été constatée 4 fois : MADDOX et coll (138), GORLIN et coll (106), THOMA (198), CLENDENNING et coll (57). Cette transformation a toujours été une surprise de l'examen histologique, qui a noté une prolifération épithéliale en un point de la paroi du kyste. Alors que les auteurs précédents restent très prudents sur l'interprétation de ces faits, DAVIDSON (67)(68) prend position beaucoup plus fermement, en décrivant chez son malade une transformation en épithélioma baso-cellulaire typique de la paroi d'un kyste maxillaire.

Le fibrosarcome du maxillaire a été signalé deux fois : BINKLEY et JOHNSON (30), HOWELL et CARO (118). Il ne nous semble pas que le 2ème cas (118) soit un fibrosarcome : en effet, le malade, âgé de 30 ans, a été considéré comme atteint de cette tumeur, sur des arguments radiologiques ; l'exploration chirurgicale avec examen histologique, qui a été effectuée après radiothérapie, n'a révélé aucun signe de malignité. : le malade est toujours en vie après 29 ans d'évolution, au cours de laquelle il a vu apparaître de multiples kystes maxillaires.

Le 1er cas (30), par contre, est authentique puisqu'il a entraîné la mort de la malade deux mois après sa découverte. Cependant, la malade avait reçu dans les dix années précédentes de fortes doses de radiothérapie pour ses kystes maxillaires multiples, doses qui auraient pu entraîner cette transformation sarcomateuse. En contre partie, il faut rappeler que cette malade présentait des fibromes cutanés, des fibromes ovariens, des anomalies du système nerveux central, évoquant une phacomatose dont le fibrosarcome est une complication classique. Notre observation n° 5 est, à cet égard, très intéressante puisqu'un foyer de tissu neurofibromateux a été trouvé dans le maxillaire.

Il faut cependant reconnaître que cette transformation sarcomateuse n'a plus jamais été retrouvée dans la littérature : il paraît donc prématuré, à l'heure actuelle, de considérer ce fait autrement que comme une coïncidence.

- Histologie : la paroi des kystes est constituée par un épithélium bien structuré, allant de la couche cornée en dedans jusqu'à la couche basale en dehors. A l'intérieur de la cavité, de minces lamelles de kératine peuvent être vues (105). Cet épithélium est en règle mince et aplati (ACHARD), n'ayant pas plus de 6 ou 7 couches de cellules (138). La transition est donc extrêmement rapide de la couche basale à la couche cornée qui desquame dans la lumière du kyste. GORLIN et coll (105) notent une prolifération de la couche basale qui prend l'aspect des structures de type annexiel dans la peau embryonnaire. Cet auteur situe à ce niveau la naissance des améloblastomes.

- Il en est de même de la voûte palatine ogivale, signalée 4 fois (123)(105)(68)(57), chaque fois en rapport avec un état rappelant le syndrome de Marfan ; de l'absence d'incisives latérales, trouvée 3 fois par ANDERSON et coll (10) et qui est constatée chez 3 % des individus normaux (200)(157).
- Quant à la présence de caries dentaires multiples constatées 7 fois (56)(57)(123)(observ. N° 3), il faut que leur importance soit extrême pour qu'elles soient signalées, tant est banale cette lésion. Les kystes maxillaires paraissent en fait le point de départ de ces caries, et, contrairement à CLENDENNING (156), il nous semble guère justifié d'en faire un signe autonome de la naevomatose baso-cellulaire.

II- MALFORMATIONS DU SQUELETTE

Bien qu'elles n'entraînent, en dehors de certaines anomalies vertébrales, aucune gêne pour le malade, leur étude en est intéressante, d'une part pour le dépistage des formes frustres et l'enquête héréditaire (10), d'autre part comme preuve de l'extension du processus dysplasique au mésoderme.

Ces malformations touchent essentiellement les côtes, la colonne vertébrale, les mains, dans un pourcentage élevé de cas qui, pour nous, n'est pas éloigné du chiffre de 75 % avancé par GORLIN (105).

1° Les malformations costales

Elles constituent une anomalie très fréquente. Nous les trouvons 56 fois, sur 132 cas théoriques, en fait elles n'ont pas été recherchées dans au moins 27 cas. Elles seraient donc présentes schématiquement dans 50 % des cas, ce qui est un peu plus élevé que la statistique d'HOWELL et coll (), qui les signalent dans 40 % des cas.

C'est l'examen radiologique qui les détecte et qui permet de distinguer plusieurs sortes d'anomalies :

- côtes bifides : présentes dans 47 observations, soit dans 36 % des cas. GORLIN et coll (103) avaient fait primitivement de ce signe un des éléments de la triade pathognomonique d'un syndrome, qui plus tard s'est épanoui dans le terme de naevomatose baso-cellulaire. ANDERSON et coll (10), lorsqu'ils ont étudié les familles de 7 malades atteints de naevomatose, ont trouvé des côtes bifides chez 14 % des collatéraux. La signification de cette anomalie dans la naevomatose ne saurait être sous-estimée : il suffit de

rappeler qu'ETTER (94), sur 40 000 radiographies de thorax, constate une bifidité costale que dans 0, 6 % des cas, bifidité isolée portant surtout sur la 4ème côte droite. Nous pensons donc que les côtes bifides constituent un signe majeur du syndrome.

- côtes synostosiques : présentes dans 23 cas, soit dans 17, 1 % des cas. Elles sont isolées ou plus souvent associées à des côtes bifides. Leur fréquence dans la naevomatose est statistiquement très valable, si on la compare à celle trouvée dans une population normale par ETTER : 0, 5 %, ou par ASHBURY : 0, 1 %.
- agénésie costale partielle, côtes cervicales rudimentaires : ces anomalies ont été décrites par quelques auteurs (175)(178)(106) mais leur constatation très épisodique place avec encore plus d'autorité les deux anomalies précédentes comme des symptômes majeurs de la naevomatose baso-cellulaire.

Toutes ces anomalies costales ont des traits communs :

- elles sont localisées aux 8 premières côtes, avec une prédilection particulière pour une zone allant de la 3e à la 6e côte.
- elles touchent en règle plusieurs côtes,
- l'atteinte peut être uni ou bilatérale, mais il n'y a pas de prédominance pour un hémithorax
- l'association de plusieurs d'entre elles est un fait banal
- elles n'entraînent aucun trouble subjectif
- elles sont d'origine congénitale.

2° Les malformations vertébrales

La fréquence de ces malformations est actuellement sous- estimée, car leur recherche ne s'est faite que récemment, et aussi parce que la découverte de certaines anomalies exige des clichés centrés et des incidences particulières. Malgré ces réserves, elles sont présentes dans 45 cas sur les 90, où nous sommes sûrs que les explorations radiologiques ont été effectuées. Ceci nous donnerait un pourcentage approximatif de 50 %.

Ces malformations sont essentiellement : la spina bifida, les fusions vertébrales, la cypho-scoliose.

- la spina bifida : c'est toujours une spina bifida occulta de découverte radiologique. Dans notre statistique elle est signalée dans 14 cas, soit un pourcentage de 15, 5 %. Ce pourcentage est beaucoup plus faible que celui émis par HOWELL et coll (116)(117) qui est approximativement de 40 % alors que précédemment ANDERSON et coll (10) l'évaluaient aux environs de 20 %, chiffre auquel se rallie CLENDENNING (156).

Comparé au pourcentage de spina bifida dans une population normale, qui est très faible (0, 3 % pour NEEL et SCHULL) les pourcentages trouvés dans la naevomatose baso-cellulaire sont hautement significatifs.

Alors que normalement, la spina bifida siège 7 fois plus souvent au niveau de L_5 et S_1 (146), dans la naevomatose baso-cellulaire, l'atteinte de la charnière cervico-dorsale est dominante : la spina bifida siège sur D_1 dans les cas de POLLARD (175), GORLIN (106), RASMUSSEN (178), C_7 et D_1 dans les cas d'HERMANS (113), RASMUSSEN (178), D_2 dans un cas de CLENDENNING (57). Seuls ANDERSON et coll (10), trouvent l'atteinte lombaire plus fréquente que l'atteinte dorsale haute.

- les fusions vertébrales sont retrouvées dans 10 cas, soit approximativement dans 10 % des cas. Ce sont les observations de :

- HERMANS (113) : fusion $D_1 - D_2$
- GORLIN (106) : fusion $D_2 - D_3$
- ABRAHAMS (1) : fusions $D_1 - D_2$, $- D_2 - D_3$, $D_3 - D_4$
- BOYER et MARTIN (35) : fusion $D_6 - D_7$
- ANDERSON (10) : fusions $D_4 - D_5$, $L_5 - S_1$
- CLARKSON et WILSON (56) : fusions $C_6 - C_7$, $C_7 - D_1$, $D_1 - D_2$
- RASMUSSEN (178) : fusion $D_1 - D_2$
fusions $D_1 - D_2$, $D_2 - D_3$
fusion $C_6 - C_7$

Nous voyons que ces synostoses vertébrales siègent de façon préférentielle à la charnière cervico-dorsale : de fait, cette topographie particulière a fait envisager par plusieurs auteurs (89)(178)(57), la corrélation possible de la naevomatose baso-cellulaire avec le syndrome de KLIPPEL-FEIL.

- la cypho-scoliose est trouvée dans 31 observations sur 132, soit avec un pourcentage de 24, 1 % alors qu'HOWELL et coll (117) donnent le chiffre de 35 %. Tous les types peuvent se voir :

- . cyphose isolée, scoliose isolée, les deux associées
- . à grand ou petit rayon
- . à retentissement statique majeur ou totalement asymptomatique.

Ces troubles de la statique vertébrale font donc bien partie de la naevomatose, puisque sur 40 000 radiographies, ETTER (94) ne trouve une cyphoscoliose que dans 0, 6 % des cas. L'origine congénitale de ces troubles n'est pas formelle, et ces troubles statiques pourraient bien n'être que la conséquence des anomalies, elles congénitales, du rachis.

Quelle qu'en soit l'étiologie, à partir de leur installation, ces malformations de l'axe vertébrale évoluent pour leur propre compte, aboutissant parfois à des déformations thoraciques importantes.

3° Les anomalies des mains

La plus intéressante est le raccourcissement des métacarpiens, constatée dans 10 cas :

- ~ le malade de JONES (123) : raccourcissement des 3e, 4e, 5e métacarpiens des deux côtés,
- ~ le 4ème malade de POLLARD (175) : raccourcissement des deux 4e métacarpiens
- ~ les 1er, 3e, 4e, 5e malades de CLENDENNING (57) : raccourcissement du 4ème métacarpien droit dans le premier cas, des deux 4e métacarpiens dans les trois suivants.
- ~ le 2ème malade de GORLIN (106) : raccourcissement de tous les métacarpiens
- ~ le malade de HOLLAND : raccourcissement des deux 4e métacarpiens
- ~ les 2e et 7e malades de RASMUSSEN (178) : raccourcissement de tous les métacarpiens pour le premier, des 4e métacarpiens pour le second.

Nous voyons que le raccourcissement porte essentiellement sur le 4e métacarpien : ce brachymétacarpisme est un signe très évocateur d'un pseudohypoparathyroïdisme pour ALBRIGHT (5), d'une dysgénésie gonadique pour LEVIN (134). Ceci s'est révélé exact pour les malades de CLENDENNING et coll (57)(58)(32), dont l'exploration dans ces directions a été menée jusqu'au bout.

On conçoit l'intérêt de la détection de ce signe, dont la découverte ferait pratiquer des investigations gynécologiques et endocriennes :

- ce brachymétacarpisme est cependant rarement net cliniquement, où le meilleur moyen de le trouver consiste à faire fermer le poing au malade : à la place de la saillie de la tête du 4e métacarpien, il y a formation d'une "fossette" entre les deux têtes voisines. (5)(156)(32)
- la radiographie des mains est souvent nécessaire pour objectiver ce raccourcissement : la ligne tracée entre les sommets des 5e et 4e métacarpiens, croise la tête du 3e métacarpien, au lieu de passer au dessus de lui (32) (156)

Il faudra cependant attendre des travaux ultérieurs pour conclure à l'intégration de ce signe à la naevomatose baso-cellulaire.

L'arachnodactylie est retrouvée 4 fois : MADDOX (138), GORLIN (105) BOYER et MARTIN (35), SHEAR.

Dans un cas (35) elle fait formellement partie d'un syndrome de Marfan, dans les autres elle apparaît au contraire comme isolée. Un cas très curieux est celui du malade de JONES (123) qui présente un brachymétacarpisme des mains et une arachnodactylie des pieds.

Des polydactylies sont notées deux fois, par DAVIDSON (68) qui constate un métatarse surnuméraire chez son malade et par LAUSECKER (230) qui observe une polydactylie bilatérale des pieds et des mains.

Enfin, CLENDENNING, BLOCK, RADDE (57) ont noté des striations verticales sur les os de la main, striations considérées par certains (192) comme un stigmate d'hyperparathyroïdisme.

4° Anomalies osseuses diverses

- Les bosses frontales, isolées ou associées à des bosses pariétales ont été mises en exergue par GORLIN et coll (105), qui faisaient de cette anomalie un élément déterminant dans le faciès très particulier qu'ils attribuent au sujet atteint de naevomatose baso-cellulaire : bosses frontales, hypertélorsisme, yeux enfoncés dans les orbites, nez en selle, prognathisme mandibulaire.

En fait, ce signe n'est trouvé que de façon très inconstante : 13 fois, soit avec un pourcentage de 10 %. GORLIN et coll (105)(166) les constatent chez six malades, CLENDENNING et coll (57) chez deux malades, JONES (123), MADDOX (138) POLLARD (175), BOYER et MARTIN (35), SHEAR, HOLLAND chez un malade.

Son intégration à la naevomatose n'est pas actuellement formelle, et des études ultérieures paraissent nécessaires.

- Les dysplasies claviculaires, décrites par POLLARD (175) à propos de deux malades, n'ont été retrouvées par la suite qu'à deux reprises : MADDOX (138), ABRAHAMS (1). Elles consistent en :

- . dysplasie tubulaire de la moitié interne de la clavicule

- . un aspect en "crochet" de l'extrémité interne de la clavicule.

- La déformation de Sprengel a été signalée chez 4 malades : 3 de RASMUSSEN (178), le malade d'ABRAHAMS (1). Cette anomalie, qui consiste en une surélévation congénitale de l'omoplate, est en règle unilatérale.

- Les pieds plats ont été notés deux fois : GORLIN (105) RASMUSSEN (178)

Il est évident que toutes ces anomalies ne sont que l'expression de la dysplasie mésodermique, mais nous pensons qu'elles ne constituent que des "petits signes" de la naevomatose, dans le cas extrême où leur intégration au syndrome sera reconnue.

III- Les anomalies touchant le système nerveux

Il n'est pas étonnant de constater des anomalies neurologiques dans une polydysplasie touchant essentiellement l'ectoderme. Cependant, nous devons conserver l'esprit critique pour définir la place et l'importance à attribuer, dans le cadre de la naevomatose baso-cellulaire, aux nombreuses anomalies rapportées dans la littérature. Certes, quelques auteurs (113)(114)(115)(155) (131), impressionnés à juste titre par l'abondance de manifestations neurologiques dans certaines observations privilégiées, ont proposé d'inclure la naevomatose au chapitre des phacomatoses. A l'opposé, on peut souligner que dans beaucoup de cas, il n'apparaît aucune manifestation pathologique du système nerveux central.

Mais le fait important, malgré un indice de fréquence relativement faible, est que certains de ces troubles modifient totalement la course de la maladie, puisqu'ils mettent en jeu le pronostic vital : c'est souligner, l'intérêt de leur dépistage systématique non seulement chez tout sujet atteint de naevomatose baso-cellulaire, mais aussi chez l'entourage familial de celui-ci.

Nous étudierons ces manifestations sous deux grandes rubriques :

- l'atteinte proprement dite du système nerveux central
- les calcifications des tissus mous intracrâniens, que nous classons artificiellement dans ce chapitre.

A- Anomalies du système nerveux central

1° Le médulloblastome

C'est en 1963, qu'HERZBERG et WISKEMANN (115) publient le 1er cas de médulloblastome chez un garçon de deux ans, qui six mois plus tard, fut couvert d'une éruption profuse de naevi baso-cellulaires. Depuis, trois autres cas sont venus se joindre à ce cas initial :

- le deuxième malade d'HERMANC, GROSFELD, SPAAS (113) : un jeune garçon opéré à l'âge de 4 ans d'un médulloblastome, chez qui les naevi baso-cellulaires sont apparus deux ans plus tard.
- le cas d'ANDERSON et COOK (9)
- le cas de SHEAR, rapporté par GORLIN (105) chez une petite fille atteinte en outre de cataracte congénitale et d'arachnodactylie, et dont les parents étaient consanguins.

De ces 4 cas, pourrait être rapproché celui de MOYNAHAN (151) : un jeune garçon hydrocéphale, porteur de naevi baso-cellulaires multiples et qui a été opéré à 14 ans d'un astrocytome sus-tentorial.

Nous savons que les médulloblastomes, toujours localisés à la fosse postérieure, sont des gliomes qui se développent aux dépens des groupes cellulaires embryonnaires siégeant dans le vermis. Leur particularité est :

- de toucher presque exclusivement les enfants entre 5 et 10 ans
- d'être susceptible d'essaimer tout le long de l'axe cérébro-spinal
- d'être très radio-sensibles au début : en fait, le pronostic reste sombre car la survie moyenne ne dépasse pas 18 mois -66-

Les médulloblastomes survenant au cours de la naevomatose baso-cellulaire n'ont qu'un seul trait distinctif par rapport à la description générale que nous venons de donner : leur évolution qui semble beaucoup plus longue. En effet, le malade d'HERZBERG (115) est en vie 11 ans après, celui d'HERMANS (113) 6 ans après. Pour pouvoir apprécier l'incidence exacte de l'association naevi baso-cellulaires - médulloblastomes, deux problèmes doivent être résolus :

- quelle est la fréquence des naevi baso-cellulaires dans les médulloblastomes ?
On n'en trouve pas mention dans la littérature, même dans les études les plus récentes comme celle de DEXTER et HOWELL portant sur 93 cas de médulloblastomes (76) : mais ceci n'est pas pour nous étonner, car il est vraisemblable que la précocité de survenue des médulloblastomes empêche les autres signes de la naevomatose de s'extérioriser.
- quelle est la fréquence des gliomes cérébraux dans la famille des sujets atteints de naevomatose baso-cellulaire ? Le travail reste pratiquement à faire : il existe bien une ou deux observations où il est mentionné le décès d'un frère ou d'une sœur par "méningite" ou par "crises convulsives" (10), mais nous serions très audacieux d'interpréter cela comme l'évolution terminale d'un médulloblastome méconnu.

2° l'agénésie du corps calleux

La découverte inattendue à l'autopsie de la malade de BINKLEY et JOHNSON (30) d'une agénésie partielle du corps calleux avait pour la première fois montré l'étendue du processus dysplasique. Cette observation, devenue vite célèbre, est restée unique pour plusieurs raisons :

- cette anomalie est peu fréquente : elle peut être isolée ou associée à d'autres malformations (absence de faux du cerveau, fusion des hémisphères cérébraux). Elle peut être asymptomatique ou s'exprimer par des crises comitiales, un retard mental, de l'apraxie, des troubles de la coordination, des troubles de la mémoire (14)
- des signes cliniques qui pourraient évoquer cette anomalie n'ont été signalés que par CLENDENNING et coll (57) pour leur troisième malade (syncopes avec mouvements cloniques des membres inférieurs), mais les auteurs ont hésité à pratiquer une encéphalographie gazeuse sur les arguments somme toute, peu convainquants.
- les autopsies des malades atteints de naevomatose sont fort rares : à notre connaissance, il n'en existe qu'un cas de WILLIAMSON et JACKSON (214) et l'autopsie montre l'intégrité du corps calleux.

En définitive, il faudra attendre de nouvelles investigations post-mortem ou encéphalographies gazeuses pour dire si l'agénésie du corps calleux est une exception unique ou une anomalie caractéristique de la naevomatose.

3° Les troubles psychiques

Nous les retrouvons 12 fois sur 132 malades, soit avec le pourcentage de 9, 3 % des cas.

Il s'agit habituellement de débilité mentale : c'est le cas de la malade de BINKLEY et JOHNSON (30), du deuxième malade d'HERMANS et coll (113), de 4 malades de GORLIN et coll (105)(106), de deux malades d'ANDERSON et coll (10), de la malade n° 5 de CLENDENNING et coll (57) qui a été particulièrement explorée par les auteurs : son Q.I était de 86, ses tests de performance médiocres. En fait, tous ces malades entrent dans la catégorie des petits débiles à insertion sociale pratiquement normale. Il faut remarquer, que les trois enfants qui ont un retard

psycho-moteur net sont tous trois prématurés, et ont eu des accouchements difficiles ; c'est pourquoi il n'est pas du tout sûr que la médiocrité du quotient intellectuel soit un trouble significatif de la naevomatose baso-cellulaire.

Les psychoses sont beaucoup plus rares : un cas de schizophrénie (57) un cas de mélancolie (105). Leur fréquence ne paraît pas plus importante, et on pourrait même dire moindre, que dans la population courante.

Bien à part, se situent les conséquences psychologiques de la naevomatose baso-cellulaire : on conçoit aisément, que ces malades, soumis à des traitements itératifs de leur peau et de leurs maxillaires, parfois défigurés, souvent édentés, gênés dans leur vie sociale, soient sujets à des épisodes dépressifs, qui peuvent aller, comme pour le malade d'AMORETTI (7) jusqu'à une ségrégation sociale complète, ou même jusqu'au suicide pour un malade de GORLIN (105).

Au total, il ne nous paraît pas que les troubles mentaux soient un élément caractéristique dans le tableau de la naevomatose, leurs types et leur fréquence n'étant pas plus importante que dans la population normale.

4° L'Hydrocéphalie congénitale

Signalée 4 fois, son appartenance au syndrome reste très sujette à caution :

- GORLIN, YUNIS, TUNA (106) l'ont observé chez les deux filles d'une de leurs malades, mais elle survient dans un vaste contexte de malformations : pieds bots, malformations cardiaques, grand retard psycho-moteur.
- GROSS (111) constate sa présence chez un enfant de 9 ans.
- SCHAMBERG (183) l'observe chez une jeune fille de 18 ans, sans qu'il y ait un quelconque retentissement psychique.

Cette hydrocéphalie congénitale rend compte d'un certain nombre de bosses frontales et pariétales que nous avons déjà étudié. GORLIN et coll (105) ont d'ailleurs tendance à confondre ces deux anomalies : ainsi, le deuxième malade de MADDOX et coll (138), porteur de deux bosses frontales, est considéré pour eux comme hydrocéphale, alors qu'il ne présente qu'une hyperostose frontale interne.

5° Les anomalies électroencéphalographiques. Les électroencéphalogrammes ont été pratiqués chez 12 malades (118)(113)(57)(105)(106)(111)(10)(34)(178) observation n° 5). Des perturbations des tracés ont été retrouvées 7 fois : HOWELL et CARO, HERMANS, CLENDENNING, GORLIN (3 malades), ANDERSON.

Ces perturbations électroencéphalographiques consistent en :

- ondes paroxystiques, d'interprétation difficile.
- de topographie ubiquitaire, sauf pour une malade (57) où le siège bitemporal est net.

La signification exacte de ces anomalies, peu spécifiques, est difficile à exprimer, car dans la majorité des cas où elles ont été retrouvées, l'examen électroencéphalographique était justifié par les données cliniques : les 3 malades de GORLIN ayant des troubles psycho-moteurs, celle de CLENDENNING, suspecte de dégénérescence progressive cortico-spinale. A l'opposé, lorsque cet examen a été demandé de façon systématique, il s'est révélé normal : BOSSI, RASMUSSEN, notre observation n° 5.

Actuellement, l'intérêt de pratiquer systématiquement un électroencéphalogramme au cours du bilan d'une naevomatose nous paraît grand :

- d'une part, pour mieux préciser la fréquence, l'aspect, la topographie d'éventuelles anomalies
- d'autre part, pour donner des arguments plus fermes aux partisans de l'intégration de la maladie dans les phacomatoses.

B- Les calcifications intra-crâniennes

Nous les classons dans cette rubrique car les radiographies du crâne sont plutôt demandées lorsqu'on suspecte des anomalies du système nerveux central. Ces calcifications, pour HOWELL et coll (116) sont présentes chez 35 % des sujets atteints de naevomatose, âgés de plus de 14 ans. Ces mêmes auteurs pensent que ces calcifications s'accompagnent dans un nombre important de cas de crises comitiales : pour nous, cette donnée n'a pas été confirmée par ce que nous avons trouvé dans la littérature.

Ces calcifications touchent :

- la faux du cerveau
- la tente du cervelet
- l'espace intra-clinoïdien
- les ganglions de la base du cerveau.

1° La calcification de la faux du cerveau

Nous la retrouvons 21 fois sur 132 cas, soit dans 16, 7 % des cas. Mais ce pourcentage est très nettement sous-estimé, car elle n'a été en fait recherchée que 26 fois. Il semble donc que cela soit une anomalie très souvent présente dans la naevomatose baso-cellulaire : elle mérite donc de faire partie des signes importants de la maladie.

En effet, les quelques auteurs, qui l'ont recherchée de façon systématique, constatent cette anomalie dans un grand nombre de cas :

- POLLARD et NEW (175) : 4 fois sur 6 malades
- CLENDENNING, BLOCK, RADEE (57) : 6 fois sur 6
- MADDOX et coll (138) : 2 fois sur 4 malades.

En cinq circonstances, cette recherche s'est avérée négative : les deux malades d'HERMANS et GROSFELD (113), celui d'ABRAHAMS (1), deux malades d'ANDERSON et coll (10).

Cette calcification de la faux du cerveau est bien particulière (138) :

- elle est très étendue
- son aspect est lamellaire, avec entassement de plusieurs stratifications calcaires.

Cet aspect est donc bien différent de la calcification "physiologique" de la faux du cerveau, qui est une calcification en plaques ovalaires, d'extension limitée (44)(38). De toute façon, cette calcification ne se rencontre que chez 6, 9 % des individus (87), avec une fréquence d'autant plus importante que le sujet est plus âgé (87).

2° La calcification de la tente du cervelet

Elle est incontestablement plus rare : 4 observations la mentionnent, deux de POLLARD et coll (175), deux de CLENDENNING et coll (57).

POLLARD constate qu'elle est semblable à celle qu'on trouve dans l'hyper-
vitaminose D et dans le syndrome de LIGHTWOOD, deux affections où les troubles
du métabolisme phospho-calcique sont au premier plan.

Elle s'accompagne volontiers, pour cet auteur, d'un aspect marbré de
la dure-mère de la voûte crânienne, dû au dépôt sur celle-ci de plaques calcifiées.

3° Le pont osseux supra-hypophysaire

Dans trois cas (POLLARD, CLENDENNING, STATH), il a été constaté la
fusion des apophyses clinoides antérieures et postérieures, par calcification
de la tente de l'hypophyse. La recherche d'un hypopituitarisme a été faite dans
deux de ces cas sans succès.

Il est intéressant de noter que POLLARD a retrouvé ce pont osseux intra-
clinoidien chez le fils indemne âgé de 4 ans d'une de ses malades atteinte d'une
naevomatose baso-cellulaire.

La signification exacte de ce signe est difficile à apprécier, car il
peut se rencontrer chez un petit nombre d'enfants normaux (175). De cette anomalie
de la selle turcique, on peut rapprocher le jeune malade de JONES et coll (123)
qui présente une agénésie totale de la selle turcique, mais avec un fonctionnement
hypophysaire normal.

4° La calcification des ganglions de la base du cerveau

Les observations sont peu explicites sur ces calcifications, constatées
deux fois par CLENDENNING et coll (57) et par ABRAHAMS (1), ces deux auteurs
signalant de plus la calcification de l'épiphyse de leurs malades.

Ces calcifications touchent les ganglions de Gasser, Geniculé,
d'Andersch, d'Ehrenritter etc... Cette constatation n'est sans doute qu'une
coïncidence, mais il faut rappeler que NICHOLS a décrit un syndrome héréditaire
associant ce type de calcification à un pseudohypoparathyroïdisme, état endocrinien
dont nous verrons plus loin les rapports qu'il entretient avec la naevomatose
baso-cellulaire.

En résumé, ces calcifications des tissus mous intra-crâniens évoquent certains troubles du métabolisme phosphocalcique, ce qui a conduit quelques auteurs (32)(57)(123) à pousser leurs investigations dans cette direction.

IV- Les anomalies oculaires

Si certains auteurs se sont attachés particulièrement à répertorier des anomalies, c'est parce que l'atteinte oculaire renforçait considérablement leur position nosologique en faveur de l'intégration de la naevomatose baso-cellulaire dans les phacomatoses. Cependant, en dépit de leur intérêt théorique, ces anomalies sont rares.

1° L'amaurose congénitale

Trois auteurs signalent cette anomalie :

- OLIVER (161) qui n'en précise pas la cause
- GORLIN, YUNIS, TUNA (106) : elle est due chez leur malade à une cataracte congénitale et à un colobome choroïdien
- SHEAR, relevant aussi d'une cataracte congénitale.

Il faut aussi signaler l'amaurose transitoire, qui a frappé la deuxième malade de VILANOVA et RUEDA (207) à l'âge de 7 ans, dont la régression a été complète et l'étiologie jamais éclaircie.

2° Les tumeurs oculaires

HERMANS et coll (113)(114) rapportent que leur premier malade a été énucléé peu après la naissance pour une dysgénésie oculoneuroblastique gliomateuse due à une anomalie dedéveloppement dont la survenue se situe avant la sixième semaine de l'embryon.

Le malade de notre observation n° 5 est atteint d'un mélanocytome plan rétinien de l'oeil droit

3° Les chalazions

HOWELL et CARO (118) avaient insisté sur ce signe, comme caractéristique de la maladie. EN fait, il n'est signalé que par deux auteurs : HERMANS et coll (113), ZACKHEIM (223) et nous semble contingent.

4° Le strabisme

Trois cas de strabisme interne se retrouvent dans notre statistique : CLENDENNING et coll (57), ANDERSON et coll (10), JABLONSKA (121). On ne peut évidemment n'en tirer aucune conclusion.

5° L'hypertélorisme et la dystopia canthorum

Trois équipes, surtout, se sont attachées à rechercher ces anomalies :

- GORLIN et coll (105)(106), qui ont les premiers émis l'idée qu'elles constituaient un des grands signes de la naevomatose baso-cellulaire.
- CLENDENNING et coll (57)(58)
- ANDERSON, Mc CLENDON, HOWELL (10)

Sur nos 132 cas, elles sont présentes dans 33 cas, soit avec le fort pourcentage de 25 %

Nous avons groupé ces deux anomalies dans un même groupe, car elles ont exactement les mêmes conséquences pratiques à l'inspection du malade : l'écartement de l'espace inter-oculaire, d'où l'élargissement de la base du nez.

L'hypertélorisme, isolé par GREIG en 1924, est caractérisé par un écartement excessif de l'espace interoculaire associé à un élargissement de la base du nez. L'Index interoculaire-biorbital de Romanus (181) permet de le mesurer aisément, normalement égal à 400, il tombe au dessous de 300 en cas d'hypertélorisme.

Mesuré dans 29 cas, on trouve son existence 25 fois (30)(118)(57)(105)35 (10)(184)(121).

La dystopia canthorum est définie comme l'augmentation de la distance entre les angles internes de l'oeil, par déplacement latéral de ceux-ci. Cette anomalie est constatée 8 fois (57)(183)(106) sur les 11 cas où elle a été recherchée.

Il nous semble donc bien que ces anomalies, groupées schématiquement sous le dénominateur d'"élargissement de l'écart interoculaire", soient de découverte fréquente dans la naevomatose baso-cellulaire. Ceci est confirmé par le travail d'ANDERSON et coll (10), qui ont mesuré cette distance chez 23 sujets atteints de naevomatose par rapport à 13 de leurs collatéraux indemnes : les trois distances mesurées (inter-angles, internes de l'oeil, inter-pupilles, inter-angles externes de l'oeil) étaient toutes augmentées chez les sujets atteints par rapport

- d'une part, à leurs collatéraux,
- d'autre part, aux chiffres donnés par COTTERMAN (62) pour une population normale.

Ces auteurs concluent formellement à l'intégration et à la valeur de cette anomalie dans la naevomatose, d'autant plus que sa recherche ne pose pas de difficultés.

V- Les anomalies de la sphère génitale

Bien que de connaissance très récente, leur fréquence ne paraît pas négligeable. Nous les envisagerons en deux chapitres :

- chez la femme, les fibromes ovariens
- chez l'homme, des troubles sexuels secondaires de type hypogonadisme.

1° Les fibromes ovariens

C'est CLENDENNING, HERDJ, BLOCK (58) qui en rapportent 5 observations de femmes atteintes de naevomatose baso-cellulaire dont 4 présentaient des fibromes ovariens, ont insisté sur l'indice élevé de fréquence de cette tumeur bénigne.

Sur nos 54 cas féminins, 9 sont porteuses de fibromes ovariens, soit 16, 6 % du total

Outre les 4 cas de CLENDENNING, il y a le cas de BINKLEY et JOHNSON (30), ceux de POLLARD (175), ZACKHEIM (223), GORLIN (105), d'ANDERSON (10), RASMUSSEN (178).

Depuis CLENDENNING a constaté un nouveau cas de fibromes ovariens chez une femme de 32 ans : porteuse de naevi baso-cellulaires : il ne l'a pas encore publié mais cela l'a renforcé dans son opinion sur la fréquence très importante des fibromes ovariens, dont il fait un signe majeur de la naevomatose baso-cellulaire. Pour notre part, nous resterons plus circonspects. Ces fibromes ovariens ont deux particularités :

- ils sont très souvent bilatéraux (6 cas sur les 9)
- ils sont fréquemment calcifiés (4 cas sur 9).

La découverte de cette tumeur bénigne de l'ovaire dans la naevomatose n'est sûrement pas le fait du hasard, car dans la pathologie tumorale de l'ovaire le fibrome est une tumeur rare, ne constituant que 6 % de l'ensemble pour BECK et LATOUR (20). De plus il n'y aurait que 2, 5 à 10 % des fibromes ovariens qui seraient bilatéraux.

CLENDENNING et ses coll. envisagent l'hypothèse d'une dysgénésie gonadique par analogie avec ça qu'on voit dans le syndrome de Turner. Ils s'appuient sur deux arguments :

- d'une part, ces auteurs ont mis en évidence chez leurs 4 malades porteuses de fibromes ovariens une insensibilité du tubule rénal à la parathormone, comme les cas de pseudohypoparathyroïdisme avec dysgénésie gonadique (204)
- d'autre part, leurs 4 malades présentaient un brachymétacarpisme, portant sur le 4ème métacarpien, dont LEVIN (134) fait un signe très suggestif de dysgénésie gonadique. Par contre, la seule malade de leur série sans fibromes ovariens n'avait pas ce raccourcissement des 4e métacarpiens.

En attendant la confirmation de ces hypothèses, un examen gynécologique nous paraît devoir faire partie systématiquement du bilan de la naevomatose basocellulaire.

2° Les troubles sexuels secondaires chez les hommes

Nous les répertorions six fois sur 69 cas masculins, soit avec un pourcentage de 82 6 %. Il s'agit de :

- ↳ JONES (123) : garçon de 16 ans avec cryptorchidie, absence de pilosité axillaire, pilosité pubienne de type féminin, poitrine de pigeon.
- GORLIN (105) :
 - 1er cas : cryptorchidie, pilosité pubienne de type féminin
 - 2e cas : gynécomastie, cryptorchidie droite, atrophie testiculaire gauche
- BOYER et MARTIN (35) : homme de 50 ans, avec atrophie testiculaire, gynécomastie, pilosité pubienne de type féminin.
- DAVIDSON (68) : cryptorchidie, pilosité pubienne de type féminin.
- RASMUSSEN (178) : cryptorchidie.

Il faut souligner que 4 de ces 6 malades présentent des signes en commun avec la maladie de Marfan (123)(105)(35)(68), l'un d'ailleurs associant pleinement les deux syndromes (35).

Ne possédant que des éléments trop fragmentaires, nous ne pouvons émettre de jugement très fondé sur la place à donner à ces troubles dans la naevomatose.

VI - Les troubles endocriniens

Ils constituent un des pôles d'intérêt de la maladie car certains pensent tenir dans ces troubles une des clefs de la naevomatose, qui permettrait de la traiter ou mieux de la prévenir. Nous sommes très loin d'en être là, mais c'est une des qualités de la dermatologie, de partir du tégument pour déboucher sur la pathologie interne.

Le secteur touché est celui des parathyroïdes, car toutes les autres explorations endocriniennes guidées par le contexte clinique se sont montrées normales :

- exploration hypophysaire (123)(175)
- exploration gonadique (123)(68)
- exploration thyroïdienne (57)

Les anomalies endocriniennes de la naevomatose baso-cellulaire se rapprochent beaucoup de ce qu'on trouve dans le pseudohypoparathyroïdisme

Cette entité, isolée en 1942 par ALBRIGHT et coll (4) consiste dans les mêmes troubles cliniques et humoraux que ceux de l'hypoparathyroïdisme, mais en différent par un syndrome morphologique spécial (petite taille, obésité de type androïde, face lunaire, nez élargi, cou court et épais, brachymétabasie) et un comportement particulier vis à vis de l'hormone parathyroïdienne (~~immu~~mobilité de la diurèse phosphorée dans le test d'Ellsworth-Howard (128)

Laissant à présent de côté les analogies avec cette dystrophie d'Albright type I, voyons comment CLEMMENSON et BLOCKY (32) à qui nous devons l'essentiel des travaux à ce sujet, ont analysé les troubles du fonctionnement de la parathyroïde rencontrés dans la naevomatose :

- tantôt l'aspect du malade évoque la dystrophie d'Albright :
 - o. Faciès lunaire, obésité : 4 cas (123)(57)(105)(178)
 - o. brachymétabasie portant essentiellement sur les 4e métacarpiens : 9 cas, que nous avons déjà étudiés en détail.
 - o. calcification des tissus mous : calcification de la faux du cerveau ou de la tente du cervelet (21 cas), calcifications pelviennes : 4 cas (58), consistant essentiellement en fibromes ovariens calcifiés, calcifications rénales ou des gros vaisseaux abdominaux (57) : 2 cas, calcifications des tissus mous des doigts : 3 cas.

- tantôt les explorations biologiques les plus fines sont nécessaires :

- bien entendu, l'étude statique du métabolisme phosphocalcique, qui s'est toujours révélée normale - ceci concorde avec le fait qu'il n'a jamais été signalée de tétanie dans nos 132 observations-. A notre connaissance, l'étude dynamique de ce métabolisme n'a été faite que pour le phosphore chez deux malades par CLENDENNING et BLOCK : elle était normale.
- surtout, le test d'Ellsworth-Howard (90), qui consiste à mesurer la diurèse phosphorée après injection intra-musculaire de 200 unités de parathormone. La technique utilisée par CLENDENNING et BLOCK (32) est légèrement différente de celle mise au point initialement par les créateurs de ce test. Il nous paraît nécessaire de la détailler, afin qu'elle soit adoptée pour les explorations futures, pour éviter de regrettables confusions dans les résultats et l'interprétation de ceux-ci : le patient est mis à un régime contenant 800 mg de Ca et 1 400 mg de P par jour. Après trois jours de ce régime, on prélève les urines de 24 heures, pour avoir les chiffres de base de l'excrétion urinaire du Ca, P, et de la créatinine endogène, et déterminer la clearance phosphorée de base.

Le 4ème jour, on fournit une hydratation orale pour obtenir une diurèse de plus de 2ml/minutes. On injecte alors par voie intra-veineuse 200 ou 400 U.I. de parathormone ; puis pendant trois heures, on recueille de demi-heure en demi-heure les urines pour mesurer les clearances du phosphore et de la créatinine. Il est évident que des résultats interprétables exigent deux conditions :

- l'intégrité fonctionnelle du rein
- des préparations de parathormone aussi pures que possible (c'est pourquoi l'administration par voie intra-veineuse paraît préférable, la diffusion se faisant mieux.)

Les auteurs, dans ces conditions techniques, ont pratiqué leur test à la parathormone chez cinq sujets atteints de naévi baso-cellulaires, 4 sujets atteints d'épithélioma baso-cellulaire, 9 témoins sains. Ils ont exprimé leurs résultats en calculant le pourcentage d'augmentation du rapport clearance phosphorée/clearance créatinine, dont seul le terme supérieur varie sous l'impulsion de la parathormone : ainsi, ce rapport est augmenté de 116 % en moyenne pour les témoins, 137 % pour les porteurs d'épithélioma baso-cellulaire, et de

seulement 16 % pour les malades atteints de naevomatose baso-cellulaire, ce qui constitue une différence très significative. De ces résultats CLENDENNING et BLOCK tirent la conclusion suivante : cette immobilité de la clearance phosphorée après charge de l'organisme par la parathormone est due à une insensibilité du tubule rénal à cette hormone.

Peut-on faire de cette défaillance de la réabsorption tubulaire des phosphates un trouble biochimique caractéristique de la naevomatose baso-cellulaire ? Il est prématuré de répondre, malgré la découverte de ce trouble chez 6 des 8 malades qu'ont explorés actuellement CLENDENNING et BLOCK (156), car :

- ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs : JONES (123) POLLARD (175), GORLIN (105)
- il faudrait pour établir une statistique valable que le test d'Elsworth-Howard soit pratiqué systématiquement devant toute naevomatose baso-cellulaire, d'autant plus qu'elle évoquerait par des signes cliniques et radiologiques des perturbations des parathyroïdes.
- il serait utile de connaître l'état histologique des parathyroïdes, ce qui est actuellement difficilement concevable en dehors de l'examen post-mortem.

Ce premier problème serait-il résolu, que se poserait immédiatement la question du rôle que pourrait jouer cette anomalie du tubule rénal dans la pathogénie des naevi baso-cellulaires et des manifestations associées : certains (105) émettent déjà l'hypothèse qu'elle jouerait une action importante en induisant les troubles de l'équilibre phospho-calcique dans les premiers temps de la vie embryonnaire.

Pour notre part, nous pensons qu', si la constatation de ce trouble ne nous paraît pas relever d'une simple coïncidence dans la naevomatose baso-cellulaire, l'ignorance reste totale sur son rôle dans la genèse des troubles.

VII- Manifestations diverses

Des troubles disparates ont été signalés dans quelques observations. Leur intégration à la naevomatose baso-cellulaire reste sujette à caution ; seule l'épreuve du temps permettra de livrer des conclusions plus étayées.

Cependant, parmi ces manifestations, une retient l'attention du fait de sa rareté en pathologie courante : les kystes mésentériques

Ils sont retrouvés à trois reprises :

- deux malades de CLENDENNING et BLOCK (32)(57)(58) : une femme opérée à 29 ans d'un kyste du mésentère, l'autre à 42 ans.
- un malade de MASON et coll (228), opéré à 13 ans d'un kyste du mésentère

A ces trois cas prouvés histologiquement, s'ajoute une troisième observation de CLENDENNING (57), où le malade dit avoir été opéré à l'âge de 7 ans d'un kyste mésentérique, mais la confirmation histologique n'a pu être retrouvée.

Ces observations sont très intéressantes, car les kystes mésentériques sont des lésions très rares : 1 kyste pour 100 000 habitants pour SPRAGUE (190), ce qui est confirmé par les chiffres que nous donnent BEAHRS et coll (19), qui ne trouvent que 7 kystes mésentériques sur 1 000 000 d'admissions à la Mayo Clinic.

La fréquence exacte de cette anomalie dans la naevomatose sera évidemment difficile à déterminer, mais dès maintenant il paraît intéressant d'interroger soigneusement les malades sur leurs antécédents chirurgicaux abdominaux.

Nous ne ferons que répertorier rapidement les autres anomalies sans porter sur elles un jugement de valeur :

- dolichocéphalie : 3 cas (35)(195)(106)
- épicanthus : 2 cas (10)(43)
- pieds bots : 2 cas (106)(138)
- kystes branchiaux fistulisés : 2 cas (10)
- fibromes du sein : 2 cas (10)
- malformations rénales : 2 cas (105)

ETUDE GENETIQUE DE LA NAEVOMATOSE
BASO-CELLULAIRE

Pendant longtemps, au vu des cas de naevomatose baso-cellulaire qui étaient publiés rien ne laissait croire à un facteur familial dans ce syndrome (159)(160)(165). Quand VILANOVA et RUEDA (207) font en 1962 leur mise au point sur la question, ils soulignent la rareté des antécédents familiaux, qu'ils ne trouvent que dans deux observations : BINKLEY et JOHNSON (30), HOWELL et CARO (118). Le malade d'HOWELL et CARO est d'ailleurs très instructif à cet égard, car quand ANDERSON, Mc CLENDON, HOWELL reprennent l'étude de la famille de ce malade, ils en tirent le plus bel arbre généalogique trouvé dans la naevomatose. Nous voyons qu'en 5 ans, les idées ont totalement évolué, car actuellement à la suite des travaux récents (10)(57)(138)(106)(178), la naevomatose apparaît comme un syndrome héréditaire dans un grand nombre de cas.

C'est, nous l'avons déjà dit, ANDERSON, Mc CLENDON, HOWELL (10) qui ont mené l'étude la plus complète : ces auteurs ont étudié l'entourage familial de 7 malades atteints de naevomatose. Ils ont fait porter leur enquête sur 4 anomalies parmi les plus fréquentes du syndrome : les naevi baso-cellulaires, les kystes maxillaires, les déformations costales, les anomalies vertébrales.

Ils retrouvent dans les 7 familles 36 sujets présentant une ou plusieurs anomalies recherchées, dont 25 porteurs de naevi baso-cellulaires.

Au terme de ce travail, ils apportent des conclusions sur le mode héréditaire qui n'ont pratiquement pas subi de retouches :

1° C'est une hérédité en dominance

- La transmission se fait en descendance directe :

- . sur 5 générations dans 2 familles
- . sur 3 des 4 générations dans 1 famille
- . sur 3 générations dans 1 famille
- . sur 2 générations dans 2 familles

- Il y a le même pourcentage d'enfants touchés, que ce soit le père ou la mère d'atteint

- les deux sexes sont également touchés

- le sexe des parents n'a aucune influence sur le sexe des enfants atteints : cette hérédité est donc de type autosomique
- l'ordre dans lequel sont nés les enfants ne joue aucun rôle.

2° la pénétrance du syndrome est importante :

- plus de 95 % des individus portant le gène verraient se développer le syndrome sous une forme ou une autre.

3° L'expressivité du gène est multiple et très variable : certains individus présentent les anomalies au complet, alors que d'autres n'extériorisent qu'une ou deux de celles-ci. Cette variabilité dans l'expression clinique, suggère que l'environnement et les influences génétiques viennent modifier les effets du gène dominant primaire.

4° Cette dominance paraît être régulière, car même dans cette variété il peut y avoir une interruption dans l'expressivité du gène pendant une génération, comme dans une des 7 familles étudiées. L'individu, apparemment intact, est un "conducteur" qui transmet l'anomalie à la génération suivante.

En somme, la naevomatose baso-cellulaire est un syndrome héréditaire conditionné par un gène dominant autosomique, avec forte pénétrance, mais d'expressivité multiple et variable. Tout le monde (57)(105)(178)(138)(61)(143) est maintenant d'accord sur l'hérédité dominante, les expressions multiples et variable du gène, et même la forte pénétrance (qui à un certain moment, avait paru faible à GORLIN et coll (106)); les divergences surgissent lorsqu'on arrive aux hypothèses pathogéniques émises au sujet de cette hérédité :

- s'agit-il d'anomalies conditionnées par plusieurs gènes (57) ? L'expressivité variable des signes s'expliquerait par la translocation des gènes, mais celle-ci devrait intervenir en plusieurs endroits, ce qui semble irréalisable.
- s'agit-il d'une dysplasie embryologique, touchant l'ectoderme et le mésoderme, secondaire à une erreur métabolique (105) ? Cette erreur serait portée par un seul gène, mais encore faudrait-il la déterminer car nous avons vu auparavant combien les anomalies biochimiques de la naevomatose sont inconstantes.

- s'agit-il d'un gène unique (10)(156) ? L'expression clinique variable s'expliquerait par d'autres influences génétiques et par l'environnement, modifiant insensiblement les effets du gène. Cette dernière hypothèse a la faveur de la plupart des auteurs actuellement.

Les études chromosomiques n'ont jusqu'à maintenant été guère concluantes.
Deux auteurs ont trouvé des anomalies chromosomiques dont l'interprétation reste difficile :

1) GORLIN, YUNIS, TUNA (106) constatent chez une de leur malade, sa mère, sa sœur, un des fils de celle-ci, un bras du chromosome N° 1 (dans la classification de DENVER) plus long que celui de son homologue. Ces auteurs (221) proposent trois interprétations de cette anomalie :

- une trisomie partielle pour un petit segment chromosomique, ce segment étant trop petit pour être diagnostiqué dans les autres cas. Certains sujets (comme leur malade) extérioriseraient le syndrome sous l'influence d'autres modifications génétiques. Cette interprétation a été donnée par analogie avec ce qu'avait constaté PANTAU dans la dysostose orodigito-faciale.
- une anomalie chromosomique, sans lien avec le syndrome, mais transmise indépendamment d'une façon dominante autosomique. Ainsi, il y aurait la présence d'un segment chromosomique supplémentaire sans aucune expression phénotypique.
- une modification chromosomique totalement fortuite, hypothèse la plus vraisemblable pour les auteurs puisqu'ils ne l'ont pas retrouvée chez leurs autres malades.

2) HERMANS, GROSFELD, SPAAS (113) observent chez leur premier malade et le père de celui-ci un élargissement du bras court des chromosomes 13-15 (dans le système DENVER). Ils ne retrouvent pas cette anomalie chez leur deuxième malade. Les auteurs n'écartent pas la possibilité d'un défaut technique à l'origine de cette constatation.

Toutes les autres études chromosomiques se sont révélées normales :

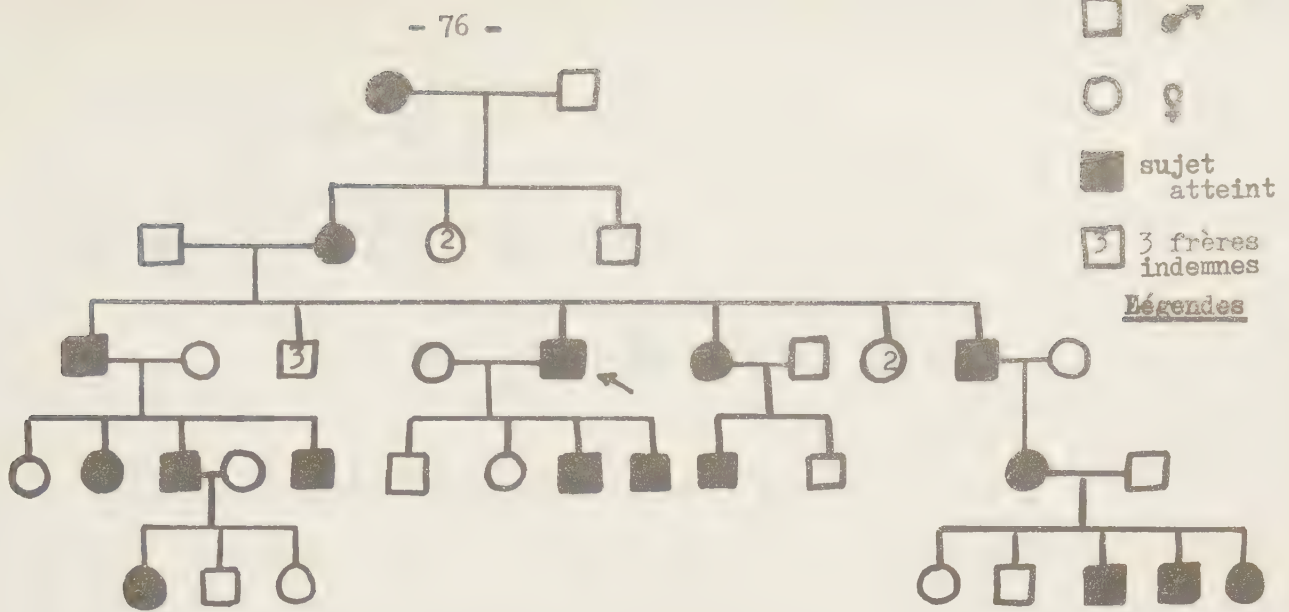
- CLENDENNING et coll (57) : 4 cas
- DAVIDSON (68) : 1 cas
- JONES (123) : 1 cas

Il semble essentiel de poursuivre l'exploration chromosomique, en établissant systématiquement la carte chromosomique de toutes les naevomatoses baso-cellulaires, afin de cerner l'anomalie génétique, préciser si elle est unique ou multiple, expliquer pourquoi un certain nombre de cas apparaissent complètement isolés sans histoire familiale.

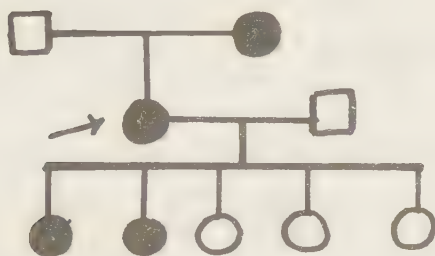
En effet, nos observations N° 1, N° 4, N° 5, N° 6, N° 7, ne révèlent aucun antécédent familial. : il est vrai que les familles n'ont pu être explorées radiologiquement et qu'un certain nombre de collatéraux est peut-être porteur d'anomalies maxillaires, costales ou vertébrales. Mais on trouve aussi dans la littérature des arbres généalogiques parfaitement établis (famille n° 7 d'ANDERSON, famille N° 4 de RASMUSSEN) où la naevomatose baso-cellulaire frappe un seul individu.

C'est pourquoi, à côté de cas de naevomatose où l'hérédité est manifeste (tels les exemples que nous donnons), le syndrome peut être totalement isolé, sa venue s'expliquant soit par une brusque mutation génétique, soit par l'éclosion sous l'influence de l'environnement de symptômes cliniques dans la descendance d'individus "conducteurs" du gène.

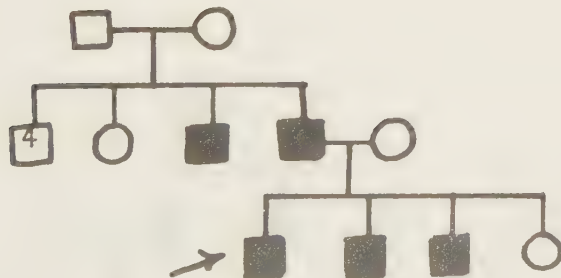
Nous pouvons donc conclure, en constatant que le facteur héréditaire n'est absolument pas un signe obligatoire : le diagnostic de naevomatose baso-cellulaire peut être posé en l'absence de toute histoire familiale.



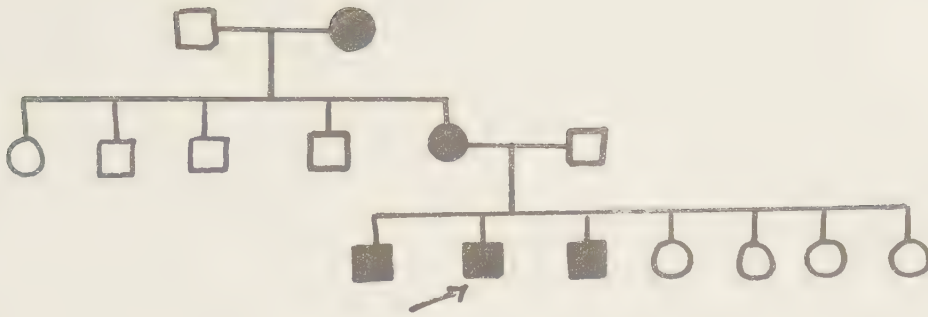
Arbre généalogique d'un Malade d'ANDERSON et coll (10)



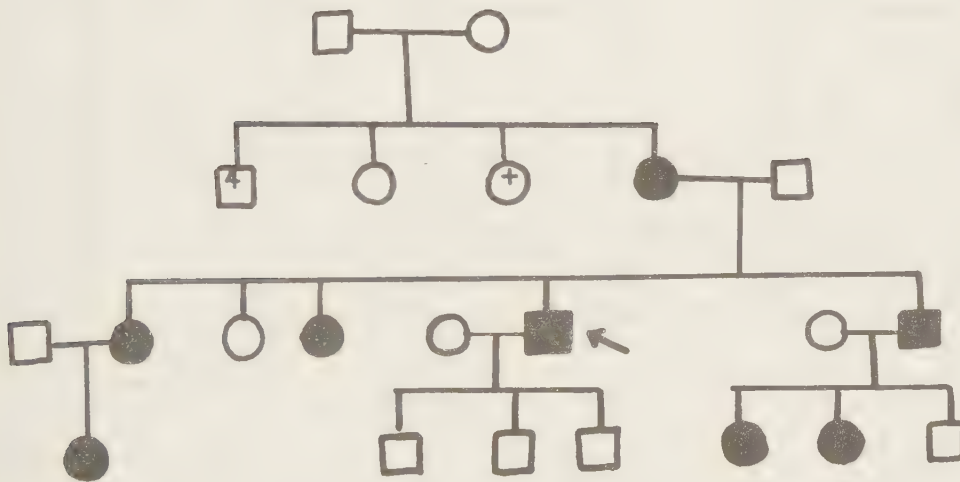
Arbre généalogique d'une malade de GORLIN et coll (106)



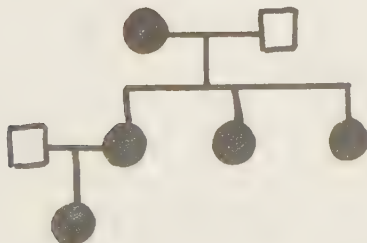
Arbre généalogique d'un malade de RASMUSSEN (178)



Arbre généalogique d'un malade de MASON et coll (228)



Arbre généalogique d'un malade de WARD (209)



Arbre généalogique d'une malade de MADDOX (138)

	0-5 ans	5-10 ans	10-15 ans	15-20 ans	20-30 ans	30-40 ans
Nombre de cas	14	21	15	24	28	13
%	12	18,60	13,20	21,33	24,56	11,40

Tableau I

Étude de l'âge d'apparition de la naevomatose baso-cellulaire (sur 115 cas)

Tableau II : Etude détaillée des 132 cas de naevomatose baso-cellulaire

	Nombre de cas	%
Naevi baso-cellulaires	130	99
Porokératose palmo-plantaire	21	16, 7
Milium ; kystes épidermiques	29	22, 7
Fibromes ; neuro-fibromes	11	8, 6
Kystes maxillaires multiples	101	78, 3
Prognathisme mandibulaire	10	7, 7
Caries dentaires multiples	7	5, 4
Fibrosarcome	1	0, 8
Améloblastome	3	2, 3
Côtes bifides	47	36, 4
Côtes synostosiques	23	17, 1
Scoliose et cyphose vertébrales	31	24
Fusion vertébrale ou spina bifida	24	18, 5
Bosses frontale ou pariétale	13	10
Raccourcissement du 4e métacarpien	10	7, 6
Anomalies claviculaires	4	3, 1
Troubles mentaux : débilité, psychose	12	9, 3
Hydrocéphalie congénitale	4	3, 1
Calcification de la faux du cerveau	21	16, 7
Calcification de la tente du cervelet	3	2, 3
fusion des apophyses clinoides	4	3, 1
Agénésie du corps calleux	1	0, 8
Médulloblastome	4	3, 1
Anomalies électroencéphalographiques	7	5, 4
Amaurose ou colobome	3	2, 3
Dystopia canthorum	8	6, 2
Hypertelorisme	25	18, 6
Strabisme interne	3	2, 3
Chalazion	2	1, 5
Tumeurs oculaires	2	1, 5
Calcifications pelviennes	4	3, 1
Fibromes ovariens	9*	16, 6
Tr. sexuels secondaires de 1° : atrophie testiculaire, hypopilosité	6**	8, 6
Absence de réponse au test à la parathormone	5	3, 9
Hérédité de type autosomique dominant	47	36, 4

* à rapporter aux 54 cas féminins
 ** à rapporter aux 69 cas masculins

	Nombre de cas	%
Arachnodactylie	4	3, 1
Voûte palatine ogivale	4	3, 1
Nez en selle	4	3, 1
Kystes du mésentère	3	2, 3
faciès lunaire	4	3, 1
Déformation de Sprengel	4	3, 1
Dolichocéphalie	3	2, 3
Pieds plats	2	1, 5
Pieds bots	2	1, 5
Absence d'incisives latérales	3	2, 3
Epicanthus	2	1, 5
Fibrome du sein	2	1, 5
Télangiectasies ombiliquées des paumes	2	1, 5

Tableau III

Anomalies accessoires non décrites auparavant
(étude sur 132 cas)

ETUDE HISTOLOGIQUE DU NAEVUS BASO-CELLULAIRE

L'aspect histologique est celui d'une prolifération dans le derme de cellules épithéliales, fortement basophiles, de type basal. Ces petites cellules ovalaires, tassées les unes contre les autres, forment des amas arrondis (207) (223)(131)(121)(73)(74), ou bien figurent des masses arborescentes (207)(118) ou plus souvent encore des formations réticulaires (118)(207)(131) plus ou moins anastomosées, qui peuvent comporter des ébauches pilaires (113)(121)(34)(73)

Ces plages épithéliales sont très bien limitées, avec une bordure qui prend souvent une disposition palissadique (73)(223)(131)(34). Elles sont entourées par un stroma richement cellulaire (207) (47) (165). Cependant pour GRAHAM et coll (107), LAUGIER (130), le stroma est pauvre en cellules, et ceci d'autant plus que la lésion avance en âge.

Deux faits sont notés par tous les auteurs :

- l'activité mitotique très faible des cellules de type basal qui constituent le naevus baso-cellulaire
- la présence abondante de pigment mélanique dans le derme, très souvent disposé en mottes.

Cet aspect reproduit celui d'un épithélioma baso-cellulaire qui aurait eu en certains endroits une différenciation pilaire.

Pour certains auteurs (107)(223)(228)(138), il n'y aurait même aucune différence histologique entre les deux tumeurs. Nous ne sommes pas exactement du même avis, et nous agréons totalement aux propos de J. CIVATTE, qui en revoyant les coupes de nos cas personnels, trouve certains arguments histologiques en faveur du naevus baso-cellulaire :

- 1) Topographie assez profonde des masses tumorales qui restent nettement à distance de l'épiderme (207)(165). Assez souvent l'épiderme, soulevé par cette néoformation, s'aplatit avec disparition du dessin papillaire normal (191).
- 2) Association d'images qui rappellent le trichoépithéliome ou le cylindrome, c'est à dire par l'apparition dans certaines travées de cellules à cytoplasme plus acidophile tendant à s'agencer en couches concentriques disposées autour d'une petite masse kératinisée, ou bien par la formation de petites boules hyalines, au centre d'îlots évoquant une structure adénoïde.

- 3) prolifération fibroblastique autour des masses épithéliales, réalisant un stroma plus ou moins riche, qui n'est pas de type inflammatoire (73)(131), et qui ne possède pas une affinité tinctoriale particulière pour le safran, le P.A.S.

Cette structure particulière du tissu conjonctif péritumoral a été signalée pour la première fois par PAUTRIER (165) : "conjonctif riche en fibrocytes, nettement fibromateux en certains endroits, avec des tourbillons irréguliers de cellules fusiformes et de gros troussaux scléreux de collagène".

Elle a surtout été mise en valeur par VILANOVA et RUEDA (207) : ce conjonctif péritumoral, tendant vers la fibrose, arrive à constituer une véritable capsule péritumorale, qui ont permis à ces auteurs, rejoints par d'autres (113)(131) de parler de tumeur fibro-épithéliale. Dans cette couronne conjonctive fibroblastique, ZACKHEIM (223) a constaté une augmentation nette du nombre des mastocytes, d'autant plus importante que les lésions sont jeunes.

LAUGIER (131) signale que le tissu conjonctif intratumoral paraît nettement adaptatif : "il engaine chaque massif et digitation basocellulaire et forme toujours une barrière entre celle-ci et les fibres élastiques refoulées et tassées à la périphérie".

Il y a une grande discordance entre les travaux anglo-saxons et les travaux européens : les uns ne trouvent que des tumeurs indistinguables des épithéliomas basocellulaires, les autres saisissent le passage entre naevus basocellulaire quiescent et épithélioma basocellulaire invasif (207)(131).

Nous reviendrons plus loin sur ce problème particulièrement intéressant, lorsque nous envisagerons le diagnostic différentiel du naevus basocellulaire avec l'épithélioma basocellulaire, le trichoépithéliome, le cylindrome.

RAPPORTS DE LA NAEVOMATOSE BASO-CELLULAIRE
AVEC D'AUTRES SYNDROMES HEREDITAIRES

Tout au long de l'étude analytique des signes de la naevomatose, nous avons vu apparaître à propos d'une anomalie ou de plusieurs, des analogies avec d'autres syndromes héréditaires.

Il nous paraît utile d'envisager les rapports plus ou moins serrés qu'entretient la néevomatose baso-cellulaire avec ces syndromes. Nous étudierons successivement :

I- Rapports de la naevomatose avec les phacomatoses

Isolées par VAN DER HOEVE, en 1921, les phacomatoses sont des dysplasies ectodermiques congénitales associant des troubles cutanés, nerveux, rétinien. Primitivement au nombre de 4 (Neurofibromatose de Recklinghausen, Sclérose tubéreuse de Bourneville, angiomatose cérébello-rétinienne de Von Hippel-Lindau, angiomatose encéphalo-trigéminal de Sturge-Weber-Frabbe), il est venu s'y adjoindre, ces dernières années, l'ataxie télangiectasique.

Nous avons vu que la naevomatose baso-cellulaire pouvait présenter certains signes rencontrés dans la neurofibromatose :

- signes cutanés : fibromes, neuro-fibromes, taches "café au lait"
- signes neurologiques : médulloblastome, agénésie du corps calleux
- signes oculaires : amaurose, dysgénésie oculo-neuroblastique gliomateuse etc...

D'un autre côté, certaines manifestations cutanées de la neurofibromatose peuvent aisément être confondues avec les naevi baso-cellulaires, en particulier lorsqu'il s'agit de petites tumeurs pigmentées profuses du thorax (180). De même, la neurofibromatose peut entraîner des manifestations osseuses : anomalies congénitales des vertèbres, en particulier spina Bifida, kystes osseux sous-périostés, dysplasie fibreuse, cyphoscoliose.

Par ailleurs, la transmission héréditaire est similaire : hérédité en dominance, autosomique.

Il n'est donc pas étonnant, que certains auteurs fassent de la naevomatose une phacomatose. HERMANS et coll (113) l'intitulent la 5e phacomatose (en oubliant qu'elle ne pourrait être seulement que la 6e), au vu de leurs deux observations qui associent naevi baso-cellulaires, anomalies squelettiques (côtes et vertèbres), anomalies organiques du système nerveux central (médulloblastome, retard psychomoteur), anomalies oculaires. Ces deux observations étayent à la perfection l'hypothèse des auteurs, mais il faut reconnaître qu'elles apparaissent bien esseulées dans la littérature :

- HERZBERG et WISKELMAN (115) adoptent le point de vue d'HERMANS, à la suite de la découverte d'un médulloblastome, chez leur jeune malade atteint de naevomatose baso-cellulaire ;
- LAUGIER et coll (131), à propos de notre observation n° 5, range la naevomatose dans les affections polydysplasiques à participation neuroectomésodermique, très proches sinon confondues avec les phacomatoses. Cette observation N° 5 illustre l'imbrication des deux syndromes : naevomatose baso-cellulaire aux manifestations multiples avec présence de fibromes cutanés et d'un neurofibrome maxillaire.
- La coexistence des manifestations cutanées appartenant aux deux affections est un peu plus fréquente (197)(81)(57)(Observ. N° 2). Il faut souligner que dans ces observations, la naevomatose est toujours au premier plan, et que la neurofibromatose n'est évoquée que par des stigmates cutanés discrets et rares.

Au total, nous ne partageons pas l'opinion de MUSGER (154)(155) qui classe la naevomatose baso-cellulaire dans le groupe des phacomatoses "épithéliomateuses", avec la phacomatose de Brooke-Spiegler, qui n'est autre que les épithéliomas adénoïdes cystiques multiples. Cette conception extensive des phacomatoses nous semble difficile à adopter, jusqu'à ce que des documents plus nombreux viennent préciser les rapports exacts d'affections aux manifestations si protéiformes.

II- Rapports avec le pseudohypoparathyroïdisme

Nous avons vu que les quelques naevomatoses baso-cellulaires, explorées dans ce sens, montraient fréquemment une insensibilité de la cellule rénale à la parathormone (31)(32). Ce fait biochimique rapprocherait la naevomatose du pseudohypoparathyroïdisme d'Albright (4). Il est nécessaire, avant d'envisager

les anomalies possibles entre ces deux syndromes rares, de rappeler le concept du pseudohypoparathyroïdisme. Celui-ci a en commun avec l'hypoparathyroïdie l'hypocalcémie, hyperphosphatémie, crises de tétanie, convulsions de type comitial ; il en diffère par deux critères :

- diurèse phosphorée non ou peu modifiée, après injection de parathormone (alors que dans l'hypoparathyroïdie, la phosphaturie subit une élévation considérable).
- tissu parathyroïdien normal ou hyperplasique (alors qu'il est absent ou hypoplasique dans l'hypoparathyroïdie).

Il s'y ajoute de plus :

- un syndrome morphologique caractéristique : faciès lunaire, taille petite, obésité, cou épais, brachymétopie
- des calcifications des tissus mous.

Que retrouve-t-on dans la naevomatose ?

- la diurèse phosphorée non ou peu modifiée après parathormone (6 fois)
- la morphologie particulière : faciès lunaire (4 cas), obésité (3 cas), brachymétopie (10 cas)
- les calcifications intracrâniennes (21 cas), pelviennes (4 cas), rénales (2 cas)
- le retard mental (9 cas).

Par contre, il n'a jamais été constaté :

- d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie
- de crises de tétanie.

On ne peut donc identifier les deux syndromes, les troubles de la naevomatose se rapprochant plutôt de ceux constatés dans le pseudopseudohypoparathyroïdisme (5), qui possède uniquement les anomalies morphologiques et squelettiques du pseudohypoparathyroïdisme, alors que l'hypocalcémie et la tétanie manquent.

Pour MANN et coll (139), le pseudo et le pseudopseudohypoparathyroïdisme ne sont que les formes complètes et incomplètes d'un même état génétique qu'il convient d'appeler "Ostéodystrophie héréditaire d'Albright". Celle-ci se transmettrait en dominance liée au sexe.

En somme, la naevomatose baso-cellulaire possède parfois des anomalies de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (31)(32)(57),

- souvent limitée à quelques traits morphologiques
- parfois, allant jusqu'à des troubles humoraux importants (Test d'Ellsworth-Horwiti).

On peut penser que c'est dans les premières semaines de la vie embryonnaire que l'influence génétique de l'ostéodystrophie héréditaire se manifeste, pour s'effacer par la suite, laissant cependant quelques stigmates indélébiles (139). Ceci n'est qu'une hypothèse pathogénique, pour tenter d'expliquer les rapports curieux qu'il existe entre ces deux syndromes héréditaires rares (105)(156)(57).

III- Rapports avec le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une affection héréditaire, transmise par un trait dominant autosomique. Schématiquement, trois sortes d'anomalies (rarement trouvées au complet), le caractérisent (79)(200) :

- anomalies morphologiques : dolichocéphalie ; taille élevée ; maigreur ; arachnodactylie ; poitrine de pigeon ; pieds plats ; cypho-scoliose ; voûte palatine ogivale ;
- anomalies oculaires : luxation du cristallin ; tremblement de l'iris ; myopie.
- anomalies cardio-vasculaires : hypoplasie de la média de l'aorte thoracique, avec ses deux grandes complications qui dominent le pronostic de la maladie : dilatation et dissection aortiques.

Il peut s'y adjoindre une hyperlaxité ligamentaire, un hypogonadisme.

Nous trouvons un cas de naevomatose baso-cellulaire associée à un syndrome de Marfan : celui de BOYER et MARTIN (35), qui rapportent le cas d'un homme de 50 ans, porteur de 110 naevi baso-cellulaires, d'un kyste maxillaire avec une morphologie typique de syndrome de Marfan (dolichocéphalie, arachnodactylie, grande taille, cyphoscoliose) mais sans atteinte cardiaque clinique.

Cinq autres auteurs trouvent chez leurs malades des signes évoquant le syndrome de Marfan :

- JONES (123) : hypogonadisme ; arachnodactylie des pieds (mais brachymétacarpie) ; dolichocéphalie ; poitrine de pigeon ; voûte palatine ogivale ; cependant le malade est obèse avec un faciès lunaire au lieu d'être grand et gracile.

L'auteur retrouve chez son malade une hydroxyprolinurie élevée, comme dans le syndrome de Marfan mais la valeur de cet examen est faible, car le malade est en période pubertaire (créée artificiellement)

- DAVIDSON (68) : hypogonadisme ; voûte palatine ogivale ; morphologie plutôt acromégaloïde que dolichosténomélique.
- CLENDENNING (57) : grande taille ; maigreur ; hyperextensibilité articulaire ; pieds plats ; grandes oreilles ; deux neveux avec des malformations cardiaques congénitales.
- GORLIN (105) : arachnodactylie ; pieds plats ; voûte palatine ogivale ; hypogonadisme ; mais le malade est obèse, avec faciès lunaire.
- SHEAR : arachnodactylie ; cataracte congénitale.

On est frappé de constater que ces sujets ont souvent des traits morphologiques appartenant à la fois au syndrome de Marfan (arachnodactylie surtout) et à la dystrophie héréditaire d'Albright (obésité et faciès lunaire). On pourrait concilier ces deux aspects dysmorphiques, si on considère que ces malades atteints de naevomatose baso-cellulaire ont des traits en commun avec le syndrome de WEIL-MARCHESANI qui se distingue du syndrome de Marfan par la petite taille des sujets, la brachydactylie, l'absence de signes cardiaques. Ces discussions sont d'ailleurs bien théoriques, car :

- les syndromes de Marfan et de Weill-Marchesani peuvent coexister dans une même famille (36), et ont sans doute le même support génétique ;
- ils n'expriment qu'une des multiples facettes de l'état dysraphique (200), dont la naevomatose possède aussi, nous l'avons vu, certaines manifestations.
- l'interpénétration des manifestations cliniques de la naevomatose et du syndrome de Marfan s'explique par la position très proche sur la carte chromosomique les gènes responsables de ces deux affections.

IV- Rapports avec le syndrome de Turner

Ils nous paraissent beaucoup plus lâches : aucune des malades de notre statistique n'était atteinte de syndrome de Turner. Cependant CLENDENNING et coll (32)(57)(58) envisagent des connexions possibles en se basant sur les arguments suivants :

- le syndrome de Turner et la dystrophie héréditaire d'Albright possèdent des signes en commun (139)(204). Les femmes atteintes de naevomatose baso-cellulaire, qui présentent en outre des signes de dystrophie héréditaire d'Albright et une dysgénésie gonadique, suggèrent qu'il y a une relation étroite entre naevomatose et syndrome de Turner.
- un grand nombre de femmes atteintes d'un syndrome de Turner sont décrites comme ayant des "petites tumeurs profuses du visage" (49).

V - Rapports avec le syndrome de Klippel-Feil

Le syndrome de Klippel-Feil se définit comme la fusion congénitale d'au moins deux vertèbres cervicales, donnant un raccourcissement du cou et une limitation des mouvements de celui-ci. Il s'y associe parfois une platybasie.

Les deux observations de référence que cite GORLIN (105) ne sont malheureusement pas des naevomatoses baso-cellulaires : les malades d'EISENBUD (89) et de CAHN (41) ne sont porteurs ni l'un, ni l'autre de naevi baso-cellulaires.

RASMUSSEN (178) trouve chez trois de ses malades une fusion des vertèbres cervicales, et fait le rapprochement avec le syndrome de Klippel-Feil, mais la fusion siège plutôt sur la charnière cervico-dorsale que sur les premières cervicales.

ANDERSON et coll (10) constatent un cas de platybasie.

En fait, à l'heure actuelle, rien ne permet de conclure à des connexions entre naevomatose baso-cellulaire et syndrome de Klippel-Feil.

VI- Rapports avec d'autres syndromes héréditaires

- Le syndrome de Waardenburg n'a qu'une anomalie en commun avec la naevomatose baso-cellulaire : l'hypertélorisme, et l'élargissement de la racine du nez. Par contre, jamais l'albinisme, la surdité congénitale, l'hétérochromie de l'iris n'ont été constatés dans la naevomatose baso-cellulaire.

Cependant, CAMPBELL (45) rapporte un cas de syndrome de Waardenburg chez un enfant porteur de nombreuses "tumeurs pigmentaires" sur le corps. Contrairement à CLENDENNING et coll (57) nous ne pensons pas que cela soit suffisant pour établir un rapport entre les deux syndromes.

- WITKOP (156) envisage les liens qui pourraient unir la naevomatose baso-cellulaire et différentes affections héréditaires. Nous ne pouvons pas les citer, sans trop y insister car les rapports nous paraissent très lointains pour ne pas dire inexistants :

- . HOWELL-EVANS (119) a rapporté 18 cancers de l'oesophage chez 48 membres d'une famille porteurs de kératodermie palmo-plantaire, alors qu'il n'y en a aucun cas chez les 87 membres indemnes. Mais la porokératose palmo-plantaire de Mantoux est bien différente de ces kératodermies.
- . Le syndrome de GARDNER (101) associe une polypose recto-colique à des kystes épidermiques, des lipomes, fibromes sous-cutanés, des ostéomes du crâne et des maxillaires. Sur les 118 cas du syndrome, revus par WEARY et coll (210), un cas avait des trichoépithéliomes multiples. Malgré deux cas de naevomatose décédés d'un cancer colique (47)(156), nous ne pensons pas qu'il y ait de rapport entre les deux syndromes.
- . Le syndrome de NICHOLS, associant des calcifications de la base du cerveau, une hypocalcémie, une tétanie latente se rapproche beaucoup du pseudohypoparathyroïdisme, dont nous avons déjà étudié les rapports qu'il établit avec la naevomatose baso-cellulaire.

Observation N° 1 - Aspect typique des naevi baso-cellulaires

Observation N° 2 - Naevi baso-cellulaires de la région pré-auriculaire.

Observation N° 3 - aspect de porokératose palmaire type Mantoux.
A noter, l'aspect étoilé des cratères épidermiques qu'avait déjà
souligné WARD.

Observation N° 6 : les naevi baso-cellulaires sont parfois très proches cliniquement des trichoépithéliomes.

Observation N° 7 : un caractère distinctif des naevi baso-cellulaires est leur éparpillement sur toute la face.

Observation N° 7 : aspect typique de naevus baso-cellulaire, avec topographie dermique profonde des masses tumorales, association d'images rappelant le trichoépithéliome et le cylindrome, prolifération fibroblastique péri-tumorale.

Observation N° 2 : cet agrandissement montre bien le stroma fibroblastique, encapsulant les masses tumorales.

DIAGNOSTIC

La naevomatose baso-cellulaire pose en fait un seul problème diagnostique: celui des petites tumeurs du visage et du tronc survenant chez un sujet jeune.

En effet :

- il n'existe pas de naevomatose sans naevi baso-cellulaires,
- le motif de consultation est pratiquement toujours les tumeurs cutanées,
- les autres anomalies sont des découvertes de bilan systématique, entrepris après que le diagnostic de naevi baso-cellulaires ait été posé.

I- Après avoir écarté des tumeurs, dont la ressemblance avec les naevi baso-cellulaires est, somme toute, lointaine :

- les hidradénomes éruptifs : petites papules rosées, siégeant sur la face antérieure du thorax et de l'abdomen, apparaissant par poussées successives.

- les molluscum contagiosum : petites tumeurs hémisphériques, avec ombilication centrale cupuliforme, mais nous avons vu que le naevus baso-cellulaire simulait parfois le molluscum contagiosum ; dans ce cas, l'histologie ne laisserait plus planer le moindre doute.

- les naevi naevo-cellulaires, en cas de naevus baso-cellulaire très pigmenté.

- les adénomes sébacés symétriques, type Pringle, siégeant uniquement à la face, très groupés de façon symétrique dans les sillons naso-géniens. En fait, ces petites tumeurs, du fait de leur association fréquente aux trichépithéliomes, posent déjà un problème nosologique sur lequel nous reviendrons.

- les leiomyomes cutanés multiples, sensibles à la pression, et devenant fermes et douloureux sous l'effet du froid.

II- Trois diagnostics demandent surtout à être discutés sur les deux plans, clinique et histologique :

- les épithéliomas baso-cellulaires multiples
- les cylindromes
- les trichoépithéliomes.

1° L'épithéliomatose baso-cellulaire multiple

Elle est en règle beaucoup plus tardive. Chez le sujet jeune,

- ou bien, elle relève d'une étiologie bien déterminée :

• xeroderma pigmentosum

• kératose arsenicale

• épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz,

- ou bien, elle n'est que le résultat de la transformation de certains éléments d'une naevomatose baso-cellulaire méconnue. On retrouve effectivement dans la littérature des observations décrites sous le nom d'épithéliomatose multiple et qui sont vraisemblablement des naevomatoses baso-cellulaires (176)(212).

Par contre, la structure histologique des épithéliomas baso-cellulaires est très comparable à celle des naevi baso-cellulaires.

La plupart des auteurs anglo-saxons (118)(123)(138)(223)(10)(195)(133) concluent à l'impossibilité de différencier, sur les coupes histologiques les deux types de prolifération :

- ZACKHEIM (222), en microscopie électronique, retrouve les mêmes images, que celles décrites par ZELICKSON (224) pour l'épithélioma baso-cellulaire : rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; noyau avec bordure granulaire ; mitochondries osmophiliques ; nombre modéré de desmosomes intercellulaires ; granules de mélanine dans le cytoplasme des cellules tumorales.

- MADDOX et coll (138) ont mené une étude comparative entre 58 coupes de naevi baso-cellulaires et 58 coupes d'épithélioma baso-cellulaires. Ils concluent à l'impossibilité de la différenciation histologique entre les deux groupes :

- 1) la distribution entre les différents types de prolifération basale est la même dans les deux groupes : solide (72 %), adénoïde (27 %), pseudo-kystique (19 %), pileuse (10 %), un tiers des malades exhibant deux types de lésions.
- 2) on ne peut fonder un caractère différentiel entre les deux groupes sur le degré de fibrose, d'anaplasie, d'ulcération ou d'infiltrat.
- 3) les seuls traits distinctifs en faveur du naevus baso-cellulaire seraient, d'une part, des calcifications focales plus fréquentes (24 %) que dans le groupe témoin (7 %), d'autre part, un infiltrat lympho-plasmocytaire rencontré deux fois plus souvent que dans l'épithélioma baso-cellulaire.

- MASON, HELWIG, GRAHAM (228), après avoir étudié 370 coupes de naevi baso-cellulaires, concluent :

- 1) toutes les tumeurs sont reconnues comme des épithéliomas baso-cellulaires
- 2) ni l'activité mitotique, ni l'ulcération permettent de distinguer naevus baso-cellulaire et épithélioma baso-cellulaire
- 3) on trouve une grande diversité de lésions avec prédominance des deux variétés solide et adénoïde, la variété pileuse étant beaucoup plus rare (8, 5 %). De toute façon, les différentes variétés sont très souvent associées sur une même coupe.
- 4) l'origine multicentrique, fréquente, et la présence de tissu ostéoïde, en fait très rarement retrouvée (11 fois sur 370 coupes), seraient les deux seuls critères qui feraient pencher la balance vers le naevus baso-cellulaire.

A l'opposé, Jean ELIVATTE souligne que certains caractères architecturaux et structuraux, que nous avons déjà étudiés en détail, permettent d'orienter nettement le diagnostic en faveur du naevus baso-cellulaire.

De même, VILANOVA et RUEDA (207), LAUGIER et coll (131) estiment que l'on peut saisir les modifications histologiques témoignant du passage du naevus baso-cellulaire bénin à l'épithélioma baso-cellulaire malin. Ce seraient :

- l'apparition de cellules plus volumineuses et plus claires
- l'augmentation des mitoses
- la perte de l'encapsulation tumorale
- la présence d'infiltrat inflammatoire.

Il nous semble, en définitive, que le diagnostic de naevus baso-cellulaire ne peut être qu'évoqué par l'examen histologique, et que seule la confrontation avec les données cliniques, radiologiques, pourra transformer cette impression en certitude.

2° Les cylindromes

Sous leur aspect typique de tumeurs inégales et volumineuses, siégeant sur le cuir chevelu, ils ne posent aucun problème diagnostique avec les naevi baso-cellulaires. Ce n'est que dans ses sièges ectopiques (lisière du front, oreilles, sillon naso-génien) que la confusion peut

s'établir, car leur taille est alors beaucoup plus faible, leur aspect beaucoup plus monomorphe et proche des trichoépithéliomes. En réalité, c'est surtout sur le plan histologique que le naevus baso-cellulaire se rapproche du cylindrome.

Les masses épithéliales ont le même aspect bien limité, la même topographie assez profonde dans le derme moyen et inférieur, les mêmes petites cavités à contenu colloïde au sein de celles-ci. Cependant, dans le cylindrome, la vitrée qui entoure les amas épithéliaux est beaucoup plus nette et épaisse, tendant à les cloisonner, comme le montre bien la coloration de Hotchkiss Mac Manus.

3° Les trichoépithéliomes multiples

Ces tumeurs, dénommées aussi épithélioma adénoïde cystique, sont très proches des naevi baso-cellulaires, à tel point que ces derniers ont été confondus longtemps avec elles (30)(43)(197).

Ce sont en effet les mêmes petites élevures hémisphériques, non teintées et parfois télangiectasiques, disséminées électivement sur le visage, apparaissant dans le jeune âge. GRAHAM et coll (107), après une étude comparée de l'aspect clinique des deux tumeurs, donnent comme critères diagnostiques en faveur des naevi baso-cellulaires :

- éruption plus profuse et plus étendue
- éléments plus pigmentés, avec une plus grande tendance à l'ulcération
- association beaucoup plus fréquente à des anomalies osseuses et nerveuses.

DEGOS insiste, à juste titre, sur l'aspect monomorphe des naevi baso-cellulaires, qui sont plus égaux, plus translucides, plus réguliers, avec une tendance nette à se congloérer.

Cependant, VILANOVA et RUEDA (207) estiment qu'il n'y a aucun trait suffisamment caractéristique pour différencier naevus baso-cellulaire et trichoépithéliome.

La différenciation histologique entre les deux affections est plus aisée :

- 1) s'il existe des kystes cornés dans les naevi baso-cellulaires, ils n'atteignent jamais l'abondance et le développement souvent considérable qui sont les particularités les plus caractéristiques des trichoépithéliomes.

- 2) les formations épithéliales sont beaucoup plus petites dans le trichoépithéliome, formant de minces bandes, dont quelques-unes ébauchent à partir des kystes cornés des images en "queue de têtard".
- 3) le derme superficiel est beaucoup plus souvent intéressé dans le trichépithéliome.

GRAHAM et coll (107) comparant 300 coupes de naevi baso-cellulaires à 109 coupes de trichoépithéliomes, dressent la liste de certains caractères histologiques et histochimiques, propres à chacune des lésions :

- en faveur du naevus baso-cellulaire : présence d'os, ulcération fréquente, prolifération endothéliale des capillaires, origine multicentrique, abondance de mucopolysaccharides sulfates acides.
- en faveur du trichoépithéliome : absence d'os, rareté de l'ulcération, vaisseaux épars et plus organisés, abondance d'acide hyaluronique.

En appliquant ces critères, MASON et coll (228) ont toujours aisément distingués naevi baso-cellulaires et trichoépithéliomes.

En résumé, nous constatons la parenté certaine qui existe entre les naevi baso-cellulaires, les épithéliomas baso-cellulaires multiples, les trichoépithéliomes, ce qui nous amène à envisager la place nosologique à donner à la naevomatose baso-cellulaire, dont la personnalité anatomo-clinique ne fait pas de doute pour nous.

INTERPRETATION NOSOLOGIQUE DES NAEVI BASO-CELLULAIRES

La différenciation absolue entre le naevus baso-cellulaire et les tumeurs que nous venons d'envisager ne nous semble pas fondamentale, car nous considérons que toutes ces tumeurs sont des malformations congénitales développées à partir de la même ébauche embryonnaire : le germe épithélial primitif (207)(34)

En effet, en accord avec la théorie annexielle de LEVER (133), nous pensons que le naevus baso-cellulaire prend place entre l'épithélioma baso-cellulaire indifférencié et le trichoépithéliome dont la différenciation pileaire est plus avancée. Cette différenciation moins prononcée du naevus baso-cellulaire, ou si l'on veut le caractère plus "jeune" de cette lésion, explique qu'il possède un potentiel de malignité plus élevé que le trichoépithéliome.

Ainsi nous agréons au propos de DUPERRAT et MASCARO (85), qui dans leur "Essai de classification des tumeurs issues du follicule pileaire", classent les naevi baso-cellulaires dans le groupe des tumeurs à malignité atténuée, où l'examen microscopique trouve des formations rudimentaires et incomplètes évoquant le follicule pileaire. Ce groupe est intermédiaire entre, d'une part les tumeurs bénignes bien différenciées, et, d'autre part les tumeurs malignes d'origine pileaire incertaine, c'est à dire les épithéliomas baso-cellulaires de type pileaire.

Par ailleurs, l'unicité de l'origine embryonnaire à partir du germe épithélial primitif permet d'expliquer les formes de transitions, difficilement classables, sur lesquelles a insisté JABLONSKA (121). Avec cet auteur, s'établit un concept extensif des naevi baso-cellulaires : la dénomination de naevobasaliome embrasse toutes les formations tumorales constituées de cellules basales, n'ayant pas perdu complètement leur aptitude à une différenciation pileaire.

TRAITEMENT

La multiplicité des naevi baso-cellulaires, leur siège sur des régions esthétiques, la possibilité de leur transformation épithéliomateuse, leur tendance à la récurrence, suffisent à expliquer la difficulté des problèmes thérapeutiques.

Le but à atteindre est évidemment d'assurer une guérison définitive avec un résultat fonctionnel et esthétique satisfaisant.

En fonction de ce désir, nous allons envisager les différentes méthodes utilisables, avec leurs avantages et leurs inconvénients.

I- Méthodes de traitement

Nous avons le choix entre : les radiations ionisantes, la chirurgie, l'électrocoagulation, la cryothérapie, les antimitotiques.

1° Les radiations ionisantes

La radiothérapie de contact ou la radiothérapie superficielle semblent avoir été les deux seules modalités d'irradiation utilisées.

Leurs résultats, dans le cadre des naevi baso-cellulaires semblent avoir été franchement décevants (118)(123)(228)(105) :

- la multiplicité des lésions oblige à de fortes doses de rayonnement
- les radiodermites sont très fréquentes avec leurs complications évoluant pour leur propre compte.
- les récurrences ne paraissent pas avoir été moins fréquentes, récurrences dont le traitement devient très difficile en raison de la mauvaise qualité des tissus due à la radiothérapie préalable.

Pour toutes ces raisons, WARD (209) la déconseille formellement dans le traitement des naevi baso-cellulaires.

Cependant, la venue de techniques nouvelles : radiothérapie à fenêtre de béryllium, le bétatron, la télécobaltothérapie, les radio-isotopes (cobalt, or, irridium), et peut-être le laser viendront modifier la rigueur de cette contre-indication.

2° L'électrocoagulation

La technique, qui nous paraît la plus apte à donner les meilleurs résultats, est en fait une électrodissection : on fait l'ablation en bloc de la tumeur à l'électrocoagulation coupante en passant largement en tissu sain, suivie d'une coagulation soigneuse des bords et du fond de la surface de section (71). La cicatrisation se fait en 4 à 6 semaines.

L'électrocoagulation nous semble une bonne méthode pour les naevi baso-cellulaires, car elle peut être utilisée avec de bons résultats sur des régions stratégiques comme les paupières et les sillons naso-géniens.

Son inconvénient tient à la profusion des lésions, qui oblige à des interventions itératives dont les séquelles inesthétiques ne sont pas toujours prévisibles et dont le retentissement social est important, puisqu'elles s'appliquent chez un sujet jeune en pleine activité.

3° La chirurgie simple

Elle est aussi une bonne méthode. Son avantage par rapport à la technique précédente est une cicatrisation plus rapide, ses inconvénients sont là aussi liés à la multiplicité et au siège des naevi baso-cellulaires.

4° La cryothérapie

Elle ne nous paraît pas une méthode négligeable, dans des indications bien précises. En effet, elle constitue une bonne méthode de traitement des lésions quiescentes, habituelles chez l'enfant ou l'adolescent.

Elle permet de traiter tous les naevi baso-cellulaires situés dans la région centro-faciale, qui sont, on le sait, les plus aptes à dégénérer.

A la neige carbonique, plus douloureuse et dont l'action est assez lente, nous préférons l'azote liquide, dont les avantages tiennent à la rapidité et la simplicité du maniement (3 à 4 séances suffisent), l'absence de soins particuliers après l'application, la qualité esthétique du résultat.

L'inconvénient de cette méthode est double :

- d'une part, provoquant une irritation des lésions, elle serait susceptible d'en favoriser la dégénérescence,
- d'autre part, elle n'assure pas toujours le nettoyage total des naevi

baso-cellulaires (dont on a vu le siège souvent profond dans le derme). Certains auteurs, pour éviter cet inconvénient, complètent cette cryothérapie par un planing des lésions réfrigérées (118). On peut rapprocher cette technique, celle mise au point par MOH, qui abrase au scalpel les lésions après application locale d'acide dichloroacétique (149).

5° Les antimitotiques

Ils ne sont pratiquement utilisés que sous forme de topiques locaux. En effet, leur utilisation, par voie générale, se heurte à une toxicité trop importante pour une réponse thérapeutique toujours incomplète (205).

Les pommades aux antimitotiques réalisent un traitement élégant et simple, pour des lésions très étendues et surtout récidivantes, où les indications thérapeutiques sont particulièrement ardues.

Cependant, que ce soit la pommade au méthotrexate, seule ou associée à la podophylène (23)(24), ou bien la pommade au 5-Fluoro-Uracil à 5 % ou 20 % (KLEIN et coll), une plus longue expérience paraît nécessaire pour juger exactement de leur efficacité qui semble certaine et de leurs inconvénients, dont l'un au moins apparaît déjà : elles n'évitent pas les récurrences.

II- Indications thérapeutiques

Elles se posent dans deux atmosphères bien différentes :

1° tantôt, le malade est jeune, atteint de naevi baso-cellulaires quiescents.

C'est une question d'économie de moyens et de surveillance : la cryothérapie peut être avantageusement utilisée. L'électrocoagulation des plus gros éléments, surtout s'ils sont situés dans la région centro-faciale, nous semble utile.

Le malade sera suivi très régulièrement avec encore plus d'attention aux environs de sa puberté, avec destruction itérative suivant les données de l'examen. Il ne sera jamais inutile de conseiller des pommades anti-actiniques.

2° Tantôt, le malade est adulte, atteint de naevi baso-cellulaires en voie de dégénérescence ou déjà franchement "ulcus rodens"

C'est trop souvent la situation habituelle. L'électrocoagulation ou la chirurgie simple, avec ou sans greffe, sont les deux méthodes de choix. On a souvent intérêt à faire la cure des épithéliomas multiples sous anesthésie générale.

Les récidives seront traitées de la même façon et ce n'est qu'en dernier recours, que les pommades antimitotiques, les radioisotopes, le bétatron pourront être utilisés.

En résumé, la thérapeutique la mieux adaptée, la mieux pratiquée n'évitera pas toujours les récidives et n'esquivera jamais les séquelles esthétiques. La solution thérapeutique semble bien être dans la prévention des épithéliomas baso-cellulaires par le dépistage précoce des naevi baso-cellulaires, l'éradication de ceux-ci à leur stade quiescent, la surveillance continuelle des malades.

CONCLUSIONS

La naevomatose baso-cellulaire est une nouvelle entité dont l'autonomie nous paraît indiscutable.

L'étude de nos 7 cas personnels et de 125 autres observations retrouvées dans la littérature mondiale nous permet de dresser le cadre clinique du syndrome et ses limites. La naevomatose baso-cellulaire est constituée par :

1° Les naevi baso-cellulaires.

Eléments constants sans lesquels on ne peut porter le diagnostic, ils sont caractérisés par :

- leur aspect monomorphe de petites élevures hémisphériques,
- leur multiplicité,
- leur siège : visage et tronc,
- leur disposition bilatérale,
- leur survenue chez le sujet jeune (3/4 des cas avant 20 ans),
- leur évolution pour certains d'entre eux, vers l'épithélioma baso-cellulaire de type ulcus rodens.

2° Des anomalies cutanées, osseuses, neuro-oculaires, endocriniennes. dont nous avons pu établir l'importance exacte. Parmi celles-ci, retenons celles dont la recherche devra maintenant être systématique en présence de naevi baso-cellulaires : porokératose palmo-plantaire, type Mantoux ; kystes maxillaires multiples ; côtes bifides ou synostosiques ; spina bifida ; cypho-scoliose ; calcification de la faux du cerveau ; anomalies électro-encéphalographiques ; fibromes ovariens ; insensibilité du tubule rénal à la parathormone.

Trois complications émaillent le cours de la naevomatose baso-cellulaire :

- l'une, quasi-constante : les épithéliomas baso-cellulaires,
- les deux autres, très rares : améloblastome maxillaire, médullo-blastome.

La naevomatose baso-cellulaire se transmet suivant une hérédité dominante autosomique avec forte pénétrance, à expressions multiples et variables. Cependant, un nombre non négligeable de cas est dénué d'histoire familiale.

Des études complémentaires seront nécessaires pour préciser les rapports avec d'autres syndromes héréditaires (neurofibromatose, syndrome de Marfan, pseudohypoparathyroïdisme).

La structure histologique du naevus baso-cellulaire est celle de l'épithélioma baso-cellulaire avec des ébauches de différenciation pilaire ou cylindromateuse. Et si certaines nuances permettent à l'histologie d'évoquer le diagnostic, seule la confrontation avec les données cliniques transformera cette impression en certitude. La situation du naevus baso-cellulaire entre l'épithélioma baso-cellulaire, le cylindre et le tricho-épithéliome, ces 4 tumeurs dérivant du germe épithélial primitif, expliquerait les variantes histologiques du naevus baso-cellulaire suivant le degré plus ou moins important de la différenciation.

Le traitement pose des problèmes difficiles liés à la multiplicité, la topographie, le potentiel de malignité locale, les nombreuses récides des lésions. La radiothérapie est déconseillée. La neige carbonique donne des résultats discutés et aléatoires. L'électrocoagulation, l'excision chirurgicale seraient les méthodes les plus satisfaisantes, mais elles n'évitent pas toujours les séquelles inesthétiques. Les pommades antimitotiques font poindre l'espoir d'un traitement efficace et non mutilant de cette dysembryoplasie.

Vu, le Président de Thèse :
Pr. Robert DEGOS

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr. Georges BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABRAHAM I.

Basal cell Nevus syndrome.
Arch. Derm. 92 : 747 - 1965

2 - ACHTEN G.

Histogénèse des Epithéliomas dans "Epithéliomas et Etats
préepithéliomateux cutanés"
Congrès d'Alger 1959 Edit. Masson 1961 - p.41 - 43 -
Tome 2.

3 - ADAMSON H.C.

Two Cases of multiple rodent Ulcer, with a note on the
possible relationship between multiple rodent ulcer and
épithélioma adenoides cysticum of Brooke
Lancet 2 : 1133 - 1138, 19088

4 - ALBRIGHT F., BURNETT C.H., SMITH P.H., PARSON W.

Pseudohypoparathyroidism, an exemple of "Seabright-Banton
syndrome" : report of three cases
Endocrinologie 30 : 922, 1942

5 - ALBRIGHT R., FORLES A.P., HENNELMAN P.H.

Pseudopseudohypoparathyroïdisme
Trans. Ass. Amer. Physicians 65 : 337 - , 1952

6 - ALLINGTON H.D.

Begnin cystic Epithelioma
A.M.A. Arch. Derm. 80 : 505 - 506, 1959

7 - ANORETTI A.R.

Epithelioma baso-cellular multiple nevoide. Tre rare en-
taciones poco comunes
An. Fac. Med. Montev. 47 : 100-106, 1962

8 - ANDERSON T.E., BEST P.V.

Linear Basal-cell Naevus

Brit.j. Derm. 74 : 20; 1962

9 - ANDERSON D.E., COOK W. A.

Jaw cysto and the basal cell nevus syndrome

J. Oral Surgery 20 : 1967

10 - ANDERSON D. E. , Mc CLENDON J. L., HOWELL J.B.

"Genetics and Skin Tumors with Special Reference to Basal cell Nevi" in Tumors of the Skin, Chicago : Year Book Medical Publishers, Inc, 1964 p. 91-127

11 - ARNING

Multiple Carcinoide

Arch. Derm. Syph. 138 : 458-468, 1922

12 - ASHBURY H.E., WHILDIN J.G., ROGERS F.T.

Roentgenological reports of chest examinations made of registrants at U.S. Army Induction station n. 6

Am. J. Roentgenol. 48 : 347-351, 1942

13 - BAER R. L., KOPF A. W.

Complications of therapy of basal cell epitheliomas (Based on 1000 histologically verified cases)

Year Book of Dermatology 1964-1965 p. 726

14 - BAKER A. B.

Clinical neurology New-York : Paul. B. Hoeber Inc.,

Med. Book Dept. of Harper and Row, 1962, vol. 4, p. 1940

15 - BANDMANN H.J., HAMBURGER D., ROMITIN.

Bericht zur Brook-Spiegler scher Phakomatose.

Hautarzt 16 : 450-453, 1965

16 - BARBER H. W.

Case of Multiple Basal-celled Epitheliomata.

Proc. Roy. Soc. Med. 18 : 14, 1924

- 17 - BAZEX A., CHRISTOL B.

Atrophodermie folliculaire, proliférations baso-cellulaires et hypotrichose

Ann. de Derm. et Syph. 93 : 141, 254, 1966

- 18 - BAZEX A., DUPRE A., PARANT M., BESSIERE L.

Epitheliomatose multiple, multiforme généralisée (type Ferrari)

Bull. Soc. Franc. dermat. Syph. 67 : 72, 1960

- 19 - BEAHRS O.J., JUDD E. S., DOCKERTY M. B.

Surg. clin. North America 30 : 1081, 1950

- 20 - BECK R. P., LATOU J. P.

Review of 1019 Begnin ovarian Neoplasms

Obst. Et. Gynec. 16 : 479, 1960

- 21 - BELISARIO J. C.

Modern treatment of skin cancer.

Aust. J. Derm. 6 : 96, 1961

- 22 - BELISARIO J. C.

Effects of sunlighth on the incidence of carcinomas and malignant mélanoblastomas in tropical and subtropical areas of Australia.

Derm. Trop. 1 : 127, 1962

- 23 - BELISARIO J. C.

Appraisal of Thérapeutic Methods for skin carcinomas by scalpel or électrosurgery, Ionizing Radiations, Electrochemosurgery and local chemotherapy

Acta dermat. venereol. 44, supp 56, 1964

24 - BELISARIO J. C.

Topical Cytotoxic Therapy for cutaneous cancer and
Precancer.

Arch. Dermat. 92 : 293-303, 1965

25 - BENNETT P. H.

Multiple dentigerous cysts ; report of case

J. Am. Dent. A. 24 : 894-898, 1937

26 - BERGSTRAND C.G., EKENGREN K., FILIPSON R., HYGGERT A.

Pseudohypoparathyroidism. Familial incidence and comparison with idiopathic hypoparathyroidism

Acta Endocr. 29 : 201, 1958

27 - BERNIER J. L.

The management of Oral Disease

C.V. Mosby co, Saint Louis, 1955

28 - LEYRENT J. R.

Multiple dentigerous cysts in 4 members of one
family

J. Am. Dent. A. 25 : 623-625, 1938

29 - BIGELOW H. M.

Hereditary cysts

J. AM. Dent. A. 36 : 360-363, 1948

30 - BINKLEY G. W., JOHNSON H.H.Jr

Epithélioma Adenoides cysticum : Basal cell Nevi , Agene-
sis of the corpus callosum and Dental Cyste.
A.M.A. Arch; Derm. Syph 63 : 73-84; 1951

31 - BLOCK J.B., CLENDENNING W.E.

Parathyroïd extract insensitivity in the syndrome of mul-
tiple basal cell nevi and bone defects
Clin Res. 10 : 222, 1962

32 - BLOCK J.B., CLENDENNING W.E.

Parathyroïd hormone hyporesponsiveness in patients with
basal cell nevi and bone defects
New-England J. Med 268 : 1157, 1963

33 - BLOCK - JORGENSEN K.

Die sogenannten follikulären Zysten
Urtljschr. Zahn. 44 : 301-304, 1928

34 - BOSSI G.

Considération sur la Naevomatose baso-cellulaire
Minerva Derm. 39 : 11-17, 1964

35 - BOYER B.E., MARTIN M.H.

Marfan's syndrome : report of case manifesting giant bone
of cyst of mandible and multiple (110) basal cell carci-
nomata.
Plast. and Reconstr. Surg. 22 : 257. 263, 1958

36 - BOWERS D.

Marfan's syndrome and Weill Marchessani syndrome in the
same family
Ann. Inter. Med. 51 : 1049-1070, 1959

37 - BOYKO G.V., SURGENT J.W., MOHNAC A.M.

Bilateral dentigerous cyst of mandible ; report of case
and discussion of follicular cysts.
J. Am. Dent A. 28 : 1226-1229, 1941

38 - BRAILSFORD J. F.

The Radiology of Bones and joints

Williams and Wilkins 10 : 1944 3e ed-p 244

39 - BRESSAMIN S.

A propos d'un cas d'épithéliomas Baso-cellulaires primitifs, multiples et multiformes.

Minerva Derm. 35 : 425-429, 1960

40 - BUTTERWORTH T., STREANL. P.

"Neurocutaneous syndromes" in clinical Genodermatology,

Baltimore : The Williams-Wilkins Company 1962, p 101-115

41 - CAHN L. R.

Comment on case of Eisenbud

Oral Surg. 5 : 665-666, 1952

42 - CALDWELL J.B. , THOMPSON H.C.

Bilateral multilocular follicular cysts of maxilla and mandible

J; Oral-Surg 13 : 102-107, 1955

43 - CALNAN C.D.

Two cases of multiple noevoïd basal cell epitheliomata ?
Porokératosis of Mantoux

Brit. J. Dermat. 65 : 219-221, 1953

44 - CAMP J. D.

Intracranial colcification and its Roentgenologie Significance

Am. J. Roentgen. 23 : 615-624, 1930

45 - CAMPBELL B., CAMPBELL N. R., SWIFT S.

Waardenburg's Syndrame

Arch. Derm. 86 : 718-724, 1962

46 - CARILLO F., OCANA T.

Epitheliomas multiples

Rev. Argent. Derm. 16 : 397-411, 1932

47 - CARNEY R.G.

Linear unilateral basal-cell nevus with comedones ; report of case.

Arch. Dermat. Syph 65 : 471-476, 1952

48 - CATANIR A.F.

Report and comment on usual case of multiple follicular cysts with recurrence.

Oral Surg. 5 : 895-906, 1952

49 - CHAPELLE. A de la

Cytogenetical and clinical observations infemale gonadal dysgenesis

Acta Endocr. 40 : 1-122, 1962

50 - CHATELLIER L.

Porokératose de Mantoux

Nouvelle Protiq. Dermat. Tome VI, p 411, 1936

51 - CHATELLIER L., GADRAT J.

Epithéliomas multiplespprimitivos de la

Actas Dermosifilog 25 : 765-781, 1933

52 - CIVATTE A.

Tumeur des annexes épidermiques

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 48 : 155-182, 1941

53 - CIVATTE A.

Atlas d'histopathologie cutanée.

1 vol. Masson Edit. Paris 1957

54 - CIVATTE J.

Epitheliomas cutanés annexiels dans "Epitheliomas et états
préépithéliomateux cutanés". Congrès d'Alger 1959
Masson Edit. 1961 p 303-305

55 - CIVATTE J., POIARES-BAPTISTA A.

"Epitheliomas Cutanés" dans Ency.Med. Chir. 12750 AIO 1963

56 - CLARKSON P., WILSON H.

Two cases of basal cell congénital naevus
Proc. Roy. Soc. Med 53 : 295-296, 1960

57 - CLENDENNING W.E. , BLOCK J.B., RADDE I.C.

Basal cell Nevus syndrome
Arch. Dermat. 90 : 38-53, 1964

58 - CLENDENNING W.E., HERDT J.R., BLOCK J.B.

Ovarian Fibromas and Mésenteric cysts : their association
with Hereditary Basal cell cancer of the Skin
J; Obstr. Gyn. 87 : 1008-1012, 1963

59 - COHEN M.L., DONNELL G.N.

Pseudotypoparathyroidism with hypothyroidism. A case re-
port and review of the litterature
J. Pediat. 56 : 369, 1960

60 - COMEL M.

Contributo clinico ollo studio degli epitheliomi piani
superficiale della cute
Ital. Derm. Sif 69 : 1447-1468, 1934

61 - COOK W.A.

A family pedigree, cancer, cysts and oligodontia.
Dent. Radiogr. Photogr. 37 : 27, 1964

62 - COTTER MANN C.N.

Some statistical problems posed by Waardenburg's data
on dystopia canthorum and associated anomalies

Am. J. Human Genet. 3 : 254-266, 1951

63 - CREEZE P., HERMANS E.H., VOLK L.E.M., WAARDENBURG P.J.

Facomatosen

Nde. T. Geneesk 102 : 2440, 1958

64 - CROFT L.K., WITKOP C.J. jr., GLAS J.

Pseudotrypoparathyroidism.

Oral. Surg. 21 : 1966

65 - DANLOS H., FLANDIN C.H., DARIER J.

Epitheliomatose baso-cellulaire adenoïde généralisée de
la peau avec transformations malignes par endroits.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 20 : 379-387, 1909

66 - DAVID M., POURPRE H.

Medulloblastomes dans "Neurochirurgie" Flammarion Edit.,
1961, p 345-349

67 - DAVIDSON F.

Multiple naevoid basal cell carcinomata and associated
congenital abnormalities.

Brit. J. Dermat. 74 : 439-444, 1962

68 - DAVIDSON J., KEY J.J.

Multiple naevoid basal cell carcinomata and associated
congenital abnormalities

Proc. Roy. Soc. Méd. 57 : 891, 1964

- 69 - DECHAUME M., GRELLET M., PAYEN J. , BONNEAU M., MARIE M.
Dysembryoplasies épidermiques des maxillaires ; les cysts
avec dents vivantes, les cystes épidermoïdes ; choleasto-
mes
Rev. Fr. Stomat. 59 : 185-210, 1958
- 70 - DEGOS R.
Dermatologie-Flammarion Edit. Paris 1963
- 71 - DEGOS R.
Prévention et traitement des epitheliomas cutanés
Rev. Prat. 16 : 2031-2038, 1966
- 72 - DEGOS R., CARTEAUD A., CIVATTE J.
Porokératose palmo-plantaire familiale avec éléments sur
le dos des mains.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph 64 : 151, 1957
- 73 - DEGOS R., CIVATTE J., TOURAINE R.
* Naevi Baso-cellulaires
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph 69 : 8-12, 1962
- 74 - DEGOS R., LABROUSSE M., CIVATTE J.
Naevus baso-cellulaire
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph 73 : 360-361, 1966
- 75 - DEGOS R. LORTAT-JACOB E., CIVATTE J. , LEPINAY B.
Epithéliomas baso-cellulaires régionaux datant de l'en-
fance.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 71 : 183- 1964
- 76 - DEXTER D., HOWELL D.A.
Medulloblastomos and Araclinoïd sarcomas
Brain 88 : 367-374, 1965

77 - DICKSON L.G., MORITAY. , COWSERT E.J., GRAVES J., MEYER J.S.

Naevus baso-cellulaire

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph 73 : 360-361, 1966

78 - DILLON C.

Case of multiple maxillary cysts with ocular complications

Brit. Dermt. J. 71 : 209-213, 1941

79 - DODGE P.R., ADAMS R.D.

"Developmental Abnormalities in the nervous system".

Principals of Internal Medicine Harrison at coll.

Mc Graw Hill Book Company 1966, p 1248

80 - DORE S.E.,

A case of multiple Benign cystic epithelioma

Brit. J. Derm. 24 : 190-193, 1912

81 - DOWLING G.B.

Comment on case of Woddington

Brit. J. Dermat. 64 : 202, 1952

82 - DROEGE R.

2 Multiple Zahnzysten od polyzystiches Adamantimom ?

Stoma. 5 : 187-191, 1952

83 - DUGOIS P., COLOMB L., BERTHON

Epitheliomatoses multiples chez deux frères et une soeur avant 40 ans.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 69 : 383-390

84 - DUPERRAT B.

Precis de dermatologie. Masson Edit. Paris 1959

85 - DUPERRAT B., MASCARO J.M.

Essai de classification des tumeurs cutanées issue du
follicule pileux

Ann. Derm. Syph. 92 : 241-259; 1965

86 - DYER I.

Multiple Benign Cystic Epithelioma

New-Orleans Med. Surg. J. 1 : 530, 1898

87 - DYKE C.G.

Indirect signs of Brain Tumor as noted in routine Roentgen
Examinations : Displacement of the pineal shadow

Am. J. Roentgen 23 598-606, 1930

88 - EINFELDT H.

Belenchtung des Erbfaktors durch Familienanamnese

Deutsche zahnärztl. Ztsch 16 : 899, 1961

89 - EISENBUD L., BROOKS H., BUSCH S.

Klippel Feil syndrome with multiple cysts of jambones

Oral Surg. 5 : 659-686, 1952

90 - ELLSWORTH R., HOWARD J. E.

Studies on the physiology of the parathyroid glands : VII
Some responses of normal Human Kidney and Blood to Intra-
venous Parathyroid Extract

Bull. Hopkins Hosp. 55 : 296-308, 1934

91 - EPSTEIN W., KLIGMAN A.M.

Pathogenesis of milia and benign tumors of skin

J. Invest. Dermat. 26 : 1-11, 1956

92 - EPSTEIN W.L., MAIBACH H.J.

Cell renewal in human epidermis

Arch. Derm. 92 : 462, 1965

- 93 - ESTEVES J.
Sur l'histopathologie des épithéliomas de la peau
Acta Dermato. Vener. 34 : Suppl 31, 1954
- 94 - ETTER L. E.
Osseous abnormalities of thoracic cage seen in 40 000 consecutive best photoraentgenograms.
Am. J. Roentgenol. 51 : 359-363, 1944
- 95 - FAVRE M., JOSSERAND A., MARTIN J.F.
Tumeurs cutanées épithéliales dans "Nouvelles Pratiques Dermatologiques", Masson Edit., Tome VI, p 693-786, 1936
- 96 - FERRARI A.V.
Sugli epiteliomi baso cellulari primitive multiple e multiformi.
Arch. Ital. Derm. II : 310, 1935
- 97 - FOLKINS J.A.
Multiple dentigerous cysts in child of 10.
J. Canad. Dent. A. 25 : 140-145, 1959
- 98 - FORMAN L.
Familial and congenital Basal cell Epithelioma in the distribution of Epithelioma Adenoïdes, cysticum and showing some of the histological changes of the latter.
Proc. Roy. Soc. Med. 35 : 261, 1941
- 99 - FRECH W.H.
Über Epidermoïd cysten (choleostome) der Kieferhokle ; kosnisch-
tischer Beitrag.
Arch. Ohr. Nas. Kehlkropfh 162 : 304, 1953
- 100 - FREEMAN R.G., KNOW J.M., HEATON C.L.
The treatment of skin cancer. A statistical study of 1 341 skin tumors comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation.
Cancer 17 : 535, 1964

101 - GARDNER E.J.

Follow up Study of Family group exhibiting dominant inheritance for syndrome including Intestinal Polyps, Osteomas, Fibromas, and Epidermal Cysto.

Amer. J. Hum. Genet. 14 : 376-390, 1962

102 - GOLDMAN H.J.

Multiple benign cystic epithelioma : report of 10 cases in a family

J.A.M.A. 115 : 2253-2257, 1940

103 - GORLIN R.J., GOLTZ R.W.

Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib : a syndrome

New England, J. Med. 262 : 908-912, 1960

104- GORLIN R.J., PINDBORG J.J.

"Syndromes of the Head and Neck". Mc Graw-Hill Book co, Inc
New-York, 1964

105 - GORLIN R.J., VICKERS R.A., Kelln E., WILLIAMSON J.J.

The multiple basal-cell nevi syndrome

Cancer 18,: 89-104, 1965

106- GORLIN R.J., YUNIS J.J., TUNA N.

Multiple nevoid basal-cell carcinoma, odontogenic keratocysts and skeletal anomalies : a syndrome

Acta Dermat. Venereol. 43 : 39-55, 1963

107- GRAHAM J.H., MASON J.K., GRAY H.R., HELWIG E.B.

Differentiation of nevoid basal cell carcinoma from epithelioma adenoides cysticum

J. Invest. Derm. 44 : 197, 1965

108 - GRAY H.R., HELWIG E.B.

Epithelioma adenoides cysticum and solitary trichoepithelioma.

Arch. Dermat. 87 : 102-114, 1963

109 - GRAYWOOD M., HAMBRICK G.W.

Basal cell nevi us Multiple Benign Cystic Epithelioma
Arch. Derm. 81 : 269, 1960

110 - GROSS P.

Multiple Epitheliomatosis
Arch. Derm. 23 : 1132-1133, 1931

111 - GROSS P.P.

Epithelioma adenoïdes cysticum with follicular cysts of
maxilla and mandible report of case
J. Oral Surg. 11 : 1 60-165, 1953

112 - GRUPPER Ch., GUILAINE J.

Naevus verruqueux et comédonien. Dégénérescence épithélio-
mateuse baso-cellulaire multicentrique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 71 : 436, 1964

113 - HERMANS H.E., GROSFELD J.C.M., SPAAS J.A.J.

The fifth Phacomatosis
Dermatologica 130 : 446-476, 1965

114 - HERMANS H.E., GROSFELD J.C.M., VALK L.E.M.

Eine fünfte Phakomatosen ; naevus epitheliomatodes
multiplex.
Hautarzt 11 : 160-164, 1960

115 - HERZBERG J.J., WISKEMANN A.

Die fünfte Phakomatosen, Basalzellnaevus mit familiärer
Belastung und Medulloblastom.
Dermatologica 126 : 106-123, 1963

116 - HOWELL J.B., ANDERSON D.E., Mc CLENDON J.L.

The Basal cell Nevus Syndrome
J.A.M.A., 190 : 274-277, 1964

- 117 - HOWELL J.B., ANDERSON D.E., Mc CLENDON J.L.

Multiple cutaneous cancers in children : the nevoid basal cell carcinoma syndrome

J. Pediat. 69 : 97-103, 1966

- 118 - HOWELL J.B., CARO M.R.

Basal Cell Nevus : its relationship to multiple cutaneous cancers and associated anomalies of development

Arch. Dermat. 79 : 67-80, 1959

- 119 - HOWELL - EVANS U.

Carcinoma of the oesophagus with keratosis palmaris and plantaris (tylosis)

Quart. J. Med. 27 : 413-429, 1958

- 120 - IVY R.H.

Multiple dentigerous cysts with special reference to occurrence in siblings

Am. Surg. 109 : 114-125, 1939

- 121 - JABLONSKA S.

Basaliome naevoider Herkunft.

Hautarzt 12 : 147-157, 1961

- 122 - JARISCH A.

Zur lehre von den Hautgeschwülsten

Arch. Dermat. u. Syph. 28 : 163-222, 1894

- 123 - JONES J.E., DESPER P.C., WELTON W.A., FLINK E.B.

The nevoid basal cell carcinoma syndrome

Arch. Intern. Med 115 : 723, 1965

- 124 - KETRON L.W.

Unusual Forms of superficial Epitheliomas of the skin

J. Cutan. Diseases 37 : 22-37, 1919

125 - KIRSCH T.

Pathogenetische Beziehungen Zwischen Kieferzysten und
Hautveränderungen unter besonderer Berücksichtigung der
Hautkarzinomatose.

Schweiz. Monastsschr. Zahn 66 : 687-101, 1956

126 - KLAUDER J.V.

Multiple epitheliomas

Arch. Derm. 12 : 557, 1925

127 - KLEIN E., MILGROM H., HELM F., AMBRUS J., TRAENKEL H.L.,
STOLL H.S.

Tumors of the skin : effects of local use of cytostatic
agents.

Skin 1 : 81, 1962

128 - KLOTZ H.P., TOMKIEWICZ S.

L'hypoparathyroïdisme (Rapport VIIe Réun. Endoc. Lang.
Franç. Beyrouth, 1963, Masson et Cie ed., p. 453-518)

129 - KRAUS Z., VORTEL V.

Unilateral Indolent Basal cell Nevus with comedones
Excerpta. Med. 15 : 121, 1961

130 - LAUGIER P., OPPERMANN A., PAGEAUT G.

Naevus baso-cellulaires multiples. Syndrome naevique à
prédominance baso-cellulaire.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 72 : 201-203, 1965

131 - LAUGIER P., OPPERMANN A., PAGEAUT G.

Syndrome naevique à prédominance baso-cellulaire (Ve
phacomatose ?)

Ann. de Derm. Syph. 93 : 361-372, 1966

132 - LEHNERT K.

Multiple Kieferzysten bei Atherom der Mundschleimhaut und
hyperkeratotischen Hautveränderungen

Deutsche Zahnärztl. Ztschr. 10 : 214, 1955

133 - LEVER W.F.

"Histopathology of the skin".

Pitman Med. Pub. Co., London, 3e edit., 1961

134 - LEVIN B.

Gonadal Dysgenesis : Clinical and Roentgenologic
Manifestations

Amer. J. Roentgen 87 :1116 - 1127, 1962

135 - LITTLE E.G.G.

A note on 2 cases of Epitheliomas. Adenoides cysticum
(Brooke) : Trichoepithelioma Papulosum Rodens (jarisch)

Brit. J. Derm. 26 : 173-185, 1914

136 - LITZOW T.J., ENGEL S.

Multiple basal cell epitheliomas arising in linear nevus :
Report of a case.

Am. J. Surg. 101 : 378-379, 1961

137 - LUND H.Z.

"Tumors of the skin" in Atlas of Tumor Pathology,
Washington DC, National Research Council, 1957, Section 1
pt 2.

138 - MADDOX W.D., WINKELMANN R.B., HARRISON E.G., DEVINE K.D.

GIBILISCO J.A.

Multiple nevoid basal cell epitheliomas, jaw cysts and
skeletal defects - a clinical syndrome

J.A.M.A. 188 : 106 , 1964

- 139 - MANN J.B., ALTERMAN S., HILLS, A.G.

Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudo-hypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism with report of 2 cases representing complete syndrome in successive generations.

Ann. Intern. Med. 56 : 315-342, 1962

- 140 - MANTOUX Ch.

Porokératose papillomateuse palmaire et plantaire

Ann. Derm. Syph. 4 : 14-31, 1903

- 141 - MANTOUX Ch.

Porokératose papillomateuse palmaire et plantaire

Bull. Soc. Med. Hôp. 40 : 1982, 1916

- 142 - MAC CALLUM D.I., KINMONT P.D.G.

Basal cell carcinoma. An analyse of cases seen at combined Clinic

Brit. J. Derm. 78 : 141-146, 1966

- 143 - MAC KELVEY L.E., ALBRIGHT C.R., PRAZAK G.

Multiple hereditary Familial Epithelial cysts of fams with the Associated Anomaly of Trichoepithelioma : Report of case.

Oral surg. 13 : 111-116, 1960

- 144 - MEERKOTTER V.A., SHEAR H.

Multiple primordial cysts associated with bifid rib and ocular defects

Oral surg. 18 : 498, 1964

- 145 - MERCADAL PEYRI J., SANS MASCARO J.

Epitheliomatose multiple basocellulaire de la face

Actas Dermosifiliogr. 42 : 323, 1950

146 - MILLER J.R., FRASER F.C., MAC EWAN D.W.

The frequency of spina bifida occulta and rib anomalies in the parents of children with spina bifida aperta and meningocele

Am. J. Human Genet. 14 : 245-248, 1962

147 - MILLER J.W.

Multiple Benign Cystic Epithelioma

J. Cutan. Disease 33 : 462-466, 1915

148 - MONTAGNA W.

The structure and Function of Skin

IIIe ed. N.Y. Academic Press. Inc. 1964

149 - MORGENSTERN N.L., LEEPER R.W.

Chemosurgical treatment of skin cancers in a general clinic
Cancer 17 : 5, 1964

150 - MOSINGER M., CARCASSONNE F., LUCCIONI M., CARCASSONNE M.,
SIMEONI C.M.

Sur les tumeurs de l'ovaire et les syndromes tumoraux et non tumoraux qui les accompagnent.

Bull. Ass. Fr. p. Et. Cancer : 47, 499, 1960

151 - MOYNAHAN E.J.

Basal cell naevus syndrome ; society meetings, Case 9,
june 4, 1964

Fr. St John's Hosp. Derm. Soc. 50, : 187, 1964

152 - MUELLER H.M.

Case presented to the Chicago
Dermatological Society 20/3/1957

153 - MURRAY J.E., CANNON B.

Basal-cell Cancer in children and Young Adults
New Engl. J. Med. 262 : 440-443, 1960

154 - MUSGER A.

Was sind Phakomatosen ?
Hautarzt 15 : 151-156, 1964

155 - MUSGER A.

Zur Kenntnis der Phakomatosen
Fortschr. Prakt. Derm. Vener. 5 : 297-314, 1965

156 - NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL STAFF

"Basal cell Nevus syndrome"
Ann. Int. Medec. 64 : 403-421, 1966

157 - NEEL J.V., SCHULL W.J.

The application of Genetic Knowledge to Man, in "Human Heredity".
(Université of Chicago Press - 1954) p. 314-317

158 - NICKEL W.R., REED W.B.

Tuberous Sclerosis
Arch. Derm. 85 : 209-226, 1962

159 - NISBET T.W.

Multiple basal cell Epitheliomas originating from congenital pigmented Basal cell Nevi
Arch. Derm. 47 : 373-381, 1943

160 - NOMLAND R.

Multiple basal cell Epitheliomas originating from congenital Pigmented Basal cell Nevi
Arch. Derm. 25 : 1002-1008, 1932

161 - OLIVER R.M.

Basal-Cell Nevus
Arch; Derm. 81 : 284-285, 1960

162 - PACK G.T., LEFEVRE R.G.

Age and sex distribution and incidence of neoplastic disease with comments of "cancer ages"
J. Cancer Research 14 : 167-294, 1930

163 - PACK G.T., SUNDERLAND D.A.

Naevus unius Leteris
Arch. Surg. 43 : 341-375, 1941

164 - PAUL C.N.

"Rodent Ulcer of the Face : multiple and Nevoid" in
Cutaneous Neoplasms
London, H.K. Lewis et Cie, Ltd, 1933, p. 46

165 - PAUTRIER L.M.

Epitheliomas naeviques multiples de la face et du tronc
Ann. Derm. Syph. 7 : 5-14, 1947

166 - PAUTRIER L.M.

Epitheliomas naeviques multiples du cuir chevelu, de la face, du tronc, des membres, tantôt extériorisés, tantôt franchement sous-cutanés, n'ayant jamais aucun point de raccordement avec l'épiderme et ne cessant d'augmenter de nombre.
Bull. Soc. Fr; Derm. Syph. 62 : 190, 1955

167 - PAUTRIER L.M.

Epitheliomas naeviques multiples de la face et du tronc
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 57 : 114, 1952

168 - PAUTRIER L.M.

Epithéliomas naeviques de la face, du tronc et des membres évoluant depuis une trentaine d'années en conservant jusqu'ici une allure bénigne et non évolutive
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 66 : 223, 1959

169 - PAUTRIER L.M., ARCHAMBAULT G.

Cas extraordinaire d'épithéliomatose mutanée multiple ; plus de 200 foyers d'épithélioma évoluant depuis 23 ans sur l'ensemble des téguments, sans retentissement sur l'état général et présentant 5 types histologiques différents.

Bull. Ass. Franc. Etud. Cancer, 16 : 835-862, 1927

170 - PATNAIK R., KRESHNASWAMY M.

Keratosis palmaris et plantaris (tylosis) with carcinoma of the oesophagus. A case report.

Indian J. Derm. 29 : 225, 1963

171 - PETERSON J.R. W.C., GORLIN R.J.

Possible Analogous Cutaneous and Odontogenic Tumors

Arch. Derm. 90 : 255-261, 1964

172 - PINDBORG J?J., HANSEN J.

Studies on Odontogenic cyst epithelium ; clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts

Acta Path. et microb. Scand. 58 : 283, 1963

173 - PINES C.

Multiple superficial Basal cell Epithelioma

Arch. Derm. 31 : 761-762, 1935

174 - POLANO M.K., JEREMIASSE H.P.

L'épithéliomatose cutanée multiple dans "Epithéliomas et Etats préépithéliomateux cutanés".

Communications. Congrès d'Alger 1959, Edit. Masson 1961, p. 104-109

175 - POLLARD J.J., NEW P.F.J.

Hereditary cutaneomandibular polyoncosis. A syndrome of myriad basal cell nevi of the skin, mandibular cysts, and inconstant skeletal anomalies.

Radiology 82 : 840-849, 1964

176 - POLLITZER J.

Eine Eigenthümliche Karzinose der Haut, carcinoderma pigmentosum, Lang-Nebeher : Punkt und strichförmige Defekte inn Hornstratum der Palmae und Plantae
Arch. Derm. Syph. 76 : 323-355, 1905

177 - PUENTE DUANY N.

Epithéliomas baso-cellulaires superficiels multiples
Rev. Med. Cuba 61 : 871-891, 1950

178 - RASMUSSEN P.E.

Follikulaere Koebecyster, basalcelk tumorer og knogleanoma
lier somled i et hereditaert syndrom
Nord. Med. 69 : 606-612, 1963

179 - REBELLO J.A., SAVATARD J.E.M.

Basal cell nevi with bony cysts
Tr. North. Engl. Dermat. 53-56, 1960

180- RODIN H.H.

Neurofibromatosis
Arch. Derm. Syph. 63 : 530, 1951

181- ROMANUS T.

Interocular - Biorbital Index : A gouge of Ocular Hyper-
telorism
Acta Genet. (Basel) 4 : 117-123, 1953

182 - ROTHBERG S., VAN SCOTT E.J.

Absence of normal epidermal protein in basal cell tumor
J. Invest. Derm. 42 : 141, 1964

183 - SCHAMBERG J.L.

Basal-cell Nevi
Arch. Derm. 81 : 26ç, 1960

- 184 - SCHARNAGEL I.M., PACK G.T.
Multiple basal cell epitheliomas in 5 year old child
Am. J. Dis. Child. 77 : 647-651, 1949
- 185 - SCHMITT F.
Zur Kenntnis der multiplan Karzinoide der Haut
Derm. 48 : 273-277, 1926
- 186 - SCOTT O.L.S.
Multiple and Naevoid Rodent Ulcers of Face (Paul)
Brit. J. Derm. 64 : 342-343, 1952
- 187 - SEZARY A., RABUT R.
Epitheliomas baso-cellulaires diffus
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 45 : 19-21, 1938
- 188 - SILVESTRI U.
Epiteliomatosi multipla cutanea
Arch. Ital. Derm. Sif. 24 : 321-352, 1951
- 189 - SINCLAIR R.J.G., KITCHIN A.H., TURNER R.W.D.
Marfan's syndrome
Quart. J. Med. 29 : 19-46, 1960
- 190 - SPRAGUE N.F.
Am. Surgeon 26 : 42 , 1960
- 191 - STAFNE E.C.
Epithelial tumors associated with developmental cysts
of Maxilla : a report of 3 cases
Oral Surg. 1 : 887-894, 1948
- 192 - STEINBACH H.L.
Primary Hyperparathyroidism a correlation of Roentgen,
Clinical, and Pathologic Features
Amer. J. Roentgen 86 : 329-343, 1961

193 - STRAITH F.E.

Hereditary epidermoid cyst of jaws
Am. J. Orthodontics, 25 : 673-691, 1939

194 - SUMMERLL F., HUTTON J.G.

Multiple benign cystic epithelioma (epithelioma adenoïdes
cysticum) with summary of literature
Arch. Derm. Syph. 26 : 854-864, 1932

195 - SUMMERLY R.

Basal Cell Carcinoma : Etiologic Study of Patients Aged
45 and under with special reference to Gorlin's syndrome
Brit. J. Derm. 77 : 9-15, 1965

196 - TEMINE P., TRAMIER G., STAHL A.

Epithéliomatose baso-cellulaire du visage
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 67 : 99, 1960

197 - THIES W., DORN H., WEISE H.J.

Zur Frage der Naevobasaliome
Arch. Für. Klin. u. Exper. Dermat. 210 : 291, 1960

198 - THOMA K.H.

Polycystoma
Oral Surg. 12 : 484-488, 1959

199 - THOMA K.H., BLUMENTHAL F.R.

Heredity and cyst formation
Am. J. Orthodontics 32 : 273-281, 1946

200 - TOURAINE A.

"L'hérédité en Médecine", Paris
Masson et Cie, Edit., 1955

201 - TRAENKLE H.L.

Epithelioma adenoides cysticum, trichoepithelioma and basal cell cancer ; relation between these diseases, as shown by histologic studies of multiple benign cystic epithelioma

Aech. Dermat. Syph. 42 : 822-839, 1940

202 - UNNA G.W.

Multiple carcinoïde (Arning)

Zbl. Haut. Geschlecht. 35 : 222, 1931

203 - VAN DER MEIREN L.

Epithéliomatose multiforme disséminée

Ann. Derm. et Syph. 10 : 386-397, 1930

204 - VAN DER WERFF TEN BOSCH J.J.

The syndrome of Brachymétacarpal Dwarfism (Pseudopseudohypoparathyroidism) with and without gonadal Dysgenesis

The Lancet. 1 : 69-71, 1959

205 - VANSCHOTT E.J., SHAW R.K., CROUNSER G., CONDIT P.T.

Effects of methotrexate on basal cell carcinoma

Arch. Derm. 82, : 762, 1960

206 - VIGNE P.

Epithéliomatose cutanée multiple se développant sur une période de 20 ans

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 43 : 869, 1936

207 - VILANOVA X., RUEDA L.A.

Naevus baso-cellulaire

Ann. Derm. et syph. 82 : 475-487, 1962

208 - WADDINGTON E.

Multiple naevoid basal cell epitheliomata

Brit. J. Derm. 61 : 202, 1952

209 - WARD W.H.

Naevoid basal celled carcinoma associated with dyskeratosis of palms and soles ; new entity

Austr. J. Dermat. 5 : 204-208, 1960

210 - WEARY P.E., LINTHICUM A., CAWLEY E.P., COLEMAN C.C.,
GRAHAM G.F.

Gardner's syndrome

Arch. Derm. 90 : 20-30, 1964

211 - WEIDENFELD S.

Über generalisierte multiple epithelioma der Hant

Arch. für Dermatologic 111 : 467-494, 1912

212 - WEILL G.

Epithéliomatose cutanée polymorphe évoluant depuis 14 ans

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 41 : 1789, 1934

213 - WHITE J.C.

Multiple Begnin cystic epithelioma

J. Cutan. Diseas. 12 : 477-484, 1894

214 - WILLIAMSON G.S., JACKSON R.

Treatment of Basal cell Carcinoma by Electrodissection
and Curettage

Canad. Med. Ass. J. 86 : 855-862, 1962

215 - WINER L.H., LEVIN G.H

Pigmented Basal-cell carcinoma in Verrucous Nevi : report
of 2 cases

Arch. Derm. 83 : 960-964, 1961

216 - WITKOP C.J.J.R.

Epithelial intracellular bodies associated with hereditary dyskeratoses and cancer therapy in "Proceedings of the first International Congress of Exfoliative Cytology" J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1962, p. 259

217 - WITTEN V.H., LAZAR M.P.

Multiple superficial benign basal-cell epitheliomas of the skin.

Brit. J. Derm. 64, 97-103, 1952

218 - WORINGER F.

Classification et histogénèse des épithéliomas cutanés dans "Epithéliomas et états préépithéliomateux cutanés". Congrès d'Alger 1959, Masson et Cie Edit. 1961, p. 2-40 T.1

219 - WORINGER F.

Naevoïde basaliome

Fortschr. Prakt Derm. Venere. 1964

220 - WORINGER F., RENARD R.

Epithéliomatose naevique avec pigmentation mélanique
Ann. De Derm. Syph. 9, 39, 1949

221 - YUNIS J., GORLIN R.J.

Chromosomal study in patient with cyst of the jaw multiple nevoid basal cell carcinomata and bifid rib syndrom
Chromosoma Berl. 14 : 164, 1963

222 - ZACKHEIM H.S.

Origin of the Human Basal cell epithelioma
J. Invest Derm. 40 : 283-297, 1963

223 - ZACKHEIM H.S., HOWELL J.B., LOUD A.V.

Nevoïd basal cell carcinoma syndrome. Some histologic observations on the cutaneous lesions

Arch. Derm. 93 : 317-323, 1966

224 - ZELICKSON A.S.

An electron microscope study of basal cell épithélioma

J. Invest. Derm. 39 : 183-187, 1962

225 - LE COULANT

Naevi baso-cellulaires

Soc. Dermat. Réunion de Bordeaux le 26/II/66 (en cours de publication)

226 - LE COULANT

Naevi baso-cellulaires à localisation prédominante sacro-coccigienne

Soc. Dermat. Réunion de Bordeaux le 26/II/66 (en cours de publication)

227 - MAC DONALD E.J., BUBENDORF E.

"Some Epidermiologic Aspects of skin Cancer" in Tumors of the skin, Chicago, : Year Book. Médical Publishers, Inc. 1964, p. 23-65

228 - MASON J.K., HELWIG E.B., GRAHAM J.H.

Pathology of the nevoïd basal cell carcinoma syndrome

Arch. of Path. 79 : 401-408, 1965

229 - RIMBAUD P., PAGES A., LISBONNE M.

Naevus baso-cellulaire géant en transformation maligne

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 71, 313-314, 1964

230 - LAUSECKER H.

Beitrag zu den Naevo Epitheliomen

Arch. Dermat. m. Syph. 194 : 639-666, 1952

